LE
LEUCOCYTE ÉLIMINATEUR
EN
PHYSIOLOGIE ET EN PATHOLOGIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Louis-Charles-Théophile **BRUNTZ**

DOCTEUR ÈS-SCIENCES

CHARGÉ DE COURS A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Né le 22 juin 1877 à Bourmont (Haute-Marne)

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : MM. SPILLMANN, professeur, *Président.*
MEYER, professeur,
SENCERT, agrégé, } *Juges.*
LUCIEN, agrégé,

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE BERGER-LEVRAULT
18, RUE DES GLACIS, 18

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. Gross O ✻, I ⟨⟩.
Assesseur : M. Weiss ✻, I ⟨⟩.
Professeurs honoraires : MM. Beaunis ✻, I ⟨⟩ ; Nicolas I ⟨⟩ ; Prenant ✻ I ⟨⟩. Bernheim O ✻, I ⟨⟩.

Clinique chirurgicale	M. Gross O ✻, I ⟨⟩, professeur.
Physique médicale	M. Charpentier ✻, I ⟨⟩, professeur.
Médecine opératoire	M. Chrétien I ⟨⟩, professeur.
Clinique chirurgicale	M. We ss ✻, I ⟨⟩, professeur.
Chimie médicale et Toxicologie	M. Garnier I ⟨⟩, professeur.
Clinique médicale	M. P. Spillmann I ⟨⟩, professeur.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. Herrgott ✻, I ⟨⟩, professeur.
Hygiène	M. Macé I ⟨⟩, professeur.
Clinique médicale	M. Schmitt I ⟨⟩, professeur.
Physiologie	M. Meyer I ⟨⟩, professeur.
Pathologie gén. et Pathologie interne	M. Simon I ⟨⟩, professeur.
Histoire naturelle médicale	M. Vuillemin I ⟨⟩, professeur.
Clinique ophtalmologique	M. Roumer I ⟨⟩, professeur.
Médecine légale	M. Parisot I ⟨⟩, professeur.
Clinique des maladies des enfants	M. Haushalter I ⟨⟩, professeur.
Histologie	M. Bouin I ⟨⟩, professeur.
Anatomie descriptive	M. Angel A ⟨⟩, professeur.
Anatomie pathologique	M. Hoche I ⟨⟩, professeur.
Clinique d'électrothérapie (1)	M. Guilloz I ⟨⟩, professeur adjoint.
Pathologie externe	M. Vautrin I ⟨⟩, professeur adjoint.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des vieillards	M. Étienne I ⟨⟩, agrégé libre.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. Spillmann A ⟨⟩, agrégé libre.
Accouchements	M. Schuhl I ⟨⟩, agrégé libre.
Clinique d'orthopédie et Chirurgie infantile	M. Frœlich I ⟨⟩, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie (1)	M. Jacques I ⟨⟩, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires (1)	M. André I ⟨⟩, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	M. Paris I ⟨⟩.
Cours de médecine opératoire	M. Michel A ⟨⟩, agrégé libre.
Thérapeutique et Matière médicale	M. Zilgien A ⟨⟩, agrégé libre.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. Lambert I ⟨⟩.	MM. Collin A ⟨⟩.	MM. Busquet.
Richon A ⟨⟩.	Dufour A ⟨⟩.	Lucien A ⟨⟩.
G. Gross A ⟨⟩.	Sengert A ⟨⟩.	Binet.
Fruhinsholz A ⟨⟩.	Robert A ⟨⟩.	Perrin.

AGRÉGÉS LIBRES : MM. Remy A ⟨⟩ ; Février O ✻, I ⟨⟩ ; Étienne I ⟨⟩ ; Zilgien A ⟨⟩ ; Frœlich I ⟨⟩ ; Schuhl I ⟨⟩ ; Jacques I ⟨⟩ ; André I ⟨⟩ ; Michel A ⟨⟩ ; L. Spillmann A ⟨⟩.

M. F. Lambert des Cilleuls ✻, Ⓜ, I ⟨⟩, secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

(1) Fondation de l'Université.

LE

LEUCOCYTE ÉLIMINATEUR

EN

PHYSIOLOGIE ET EN PATHOLOGIE

par Louis-Charles-Théophile BRUNTZ

DOCTEUR ÈS-SCIENCES
CHARGÉ DE COURS A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION 5

PREMIÈRE PARTIE

Rôle des leucocytes dans l'élimination des substances liquides étrangères à l'organisme 7

1° PHASE DE FIXATION 7

Fixation des substances colorantes par les leucocytes 9

Historique 10

Technique 11

Résultats expérimentaux 13

Mécanisme de la fixation des réactifs colorés 15

Signification physiologique de la coloration vitale des leucocytes 17

2° PHASE DE TRANSPORT 18

Phénomènes d'hypoleucocytose et d'hyperleucocytose 19

Destinée des globules éliminateurs. Signification physiologique de l'hypoleucocytose 20

3° PHASE D'EXCRÉTION 22

Signification physiologique de l'hyperleucocytose 23

DEUXIÈME PARTIE

Mécanisme d'action de certains agents thérapeutiques 27

TROISIÈME PARTIE

Pages

I. Réactions leucocytaires des intoxications et des infections. . . . 33

Les réactions leucocytaires envisagées au point de vue de leur signification physiologique 33

Les réactions leucocytaires envisagées au point de vue du pronostic 36

II. Conséquences pathologiques de la viciation des phénomènes de transport leucocytaires. 37

A. — Considérations générales sur les inflammations. 38

De la voie d'excrétion suivie par les leucocytes 41

Variation des voies d'excrétion des leucocytes 42

Création des voies d'élimination 43

Symptômes, formes et complications des maladies infectieuses. 45

B. — Dermatoses 48

Pathogénie générale des dermatoses 48

Passage des leucocytes à l'état physiologique et à l'état pathologique à travers les téguments 51

Cause du passage des leucocytes à travers les téguments. . . 53

Cause d'altération des téguments au passage des leucocytes. . 54

Nature des produits éliminés par les leucocytes 55

Mode de réaction des téguments. 56

Mode de réaction des annexes des téguments 59

Description de lésions types. 60

1. Réactions de l'épiderme a l'action des leucocytes 61

a) *Réactions arrêtant le mécanisme de l'exocytose* 61

Lésions cutanées de la scarlatine 61

b) *Réactions n'arrêtant pas le mécanisme de l'exocytose* . . . 62

Lésions parasitaires. 63

1. Favus 63

2. Gale folliculaire du Chien 64

Lésions non parasitaires. 65

1. Érythème mercuriel. 66

2. Psoriasis. 67

3. Eczéma 69

4. Dermatite polymorphe. 73

2. Réactions de l'épiderme et de ses annexes a l'action des leucocytes. 75

Alopécies et calvitie. Séborrhée. Hyperhidrose 76

3. Réactions épidermiques engendrées par vices de régénération des téguments. 82

Tumeurs épithéliales de la peau. 82

Index bibliographique 93

Explication des planches. 97

INTRODUCTION

Les Physiologistes attribuent de nombreuses fonctions aux leucocytes des Invertébrés et des Vertébrés; ils les considèrent comme des organes glandulaires divers, des cellules d'édification du tissu conjonctif, des cellules de transport, des éléments phagocytaires et excréteurs, etc.

Depuis plus de deux ans, au cours de nos recherches sur l'élimination des substances colorées injectées dans la cavité générale des Invertébrés et dans l'appareil circulatoire des Vertébrés, notre attention a été attirée sur le rôle joué par les globules blancs comme agents de fixation et de transport des substances étrangères à l'organisme. C'est l'étude de cette fonction des leucocytes que nous rapportons dans la première partie de ce travail; dans la deuxième, nous cherchons à expliquer, par le rôle de transport des globules blancs, le mécanisme d'action de certains agents thérapeutiques, et, dans la troisième, nous examinons les phénomènes physiologiques d'élimination des substances étrangères à l'organisme dans leurs rapports avec les processus pathologiques.

Avant d'aborder l'examen des faits et de chercher à les interpréter, nous croyons utile de donner quelques définitions.

Nous entendons par *élimination,* l'ensemble des phénomènes de défense employés par l'individu vis-à-vis des substances étrangères à l'organisme.

Sous la désignation de *substances étrangères à l'organisme,* nous comprenons tous les corps qui ne peuvent être utilisés directement ou qui ne sont pas susceptibles par décomposition de présenter une source d'énergie pour l'individu. Indépendamment de corps gazeux (acide carbonique) et de poisons volatils, ce sont des éléments figurés et des substances liquides ou se présentant à l'état colloïdal. Ces corps sont, par exemple, les déchets normaux de l'activité vitale (éléments cellulaires vieillis ou mortifiés, produits d'excrétion physiologique, cytotoxines, etc.) et de nombreux corps introduits par n'importe quelle voie, soit dans un but alimentaire, soit dans un but médicamenteux, soit accidentellement (microorganismes

et leurs produits de sécrétion), soit enfin dans un but expérimental (bouillons de cultures, encre de Chine, carmin, solutions salines, solutions colorées, etc.). Non seulement tous ces corps sont sans utilité pour l'organisme, mais ils sont tous nuisibles, les uns parce qu'ils sont plus ou moins toxiques, les autres, parce qu'ils peuvent, en s'accumulant, gêner le bon fonctionnement des organes.

Dès que les corps dont nous venons de parler sont introduits dans l'organisme, même en très petite quantité, l'individu sain, par réaction défensive, s'en débarrasse très rapidement : *il les élimine.*

Les phénomènes d'élimination des éléments figurés (phagocytose) sont bien connus chez les Invertébrés et chez les Vertébrés. Nous ne les étudierons pas ici, car nous n'avons en vue, dans ce travail, que l'élimination des liquides ou des substances se présentant à l'état colloïdal [1].

L'élimination de ces substances comprend plusieurs temps qui sont :

1° Leur fixation par certaines formes de leucocytes (*Phase de fixation*);

2° Leur transport par ces éléments figurés (*Phase de transport*);

3° Leur décharge dans les organes d'excrétion, reins clos ou ouverts (*Phase d'excrétion*) [2].

C'est dans cet ordre chronologique des faits que nous étudierons les processus d'élimination des substances étrangères à l'organisme.

1. L'élimination des substances liquides étrangères s'effectue comme celle des solutions colloïdales, ainsi qu'en témoigne l'analogie des figures cytologiques des éléments jouant un rôle éliminateur. On retrouve, en effet, par exemple, les mêmes images dans les cellules rénales, qu'il s'agisse de l'élimination d'une solution d'un sel de fer (solution véritable) ou d'une solution de carmin ammoniacal (solution colloïdale).

2. Nous insistons sur ce fait que l'excrétion n'est qu'une phase dernière de l'élimination. Chez les Métazoaires, il y a lieu de distinguer l'excrétion cellulaire de l'excrétion proprement dite. Chez eux, chaque cellule rejette dans le sang un certain nombre de produits; les uns peuvent être réemployés par divers éléments cellulaires ou jouer un rôle utile (diastases), les autres, complètement inutilisables, sont destinés à être séparés de l'individu. C'est la somme de ces derniers qui, pour un individu considéré, constitue les *produits dits d'excrétion.*

La séparation des corps d'excrétion se fait, comme on le sait, par les reins ouverts qui rejettent au dehors les produits excrétés et par les néphrophagocytes (cellules closes) qui les accumulent dans leur cytoplasme.

PREMIÈRE PARTIE

ROLE DES LEUCOCYTES DANS L'ÉLIMINATION DES SUBSTANCES LIQUIDES ÉTRANGÈRES A L'ORGANISME.

1° Phase de fixation

On sait que la composition des milieux de l'organisme, notamment celle du sang, est parfaitement définie et presque impossible à faire varier.

Bouchard (1901) dans son *Traité de Pathologie* a fait remarquer « la singulière propriété que possède le sang de se débarrasser rapidement de tout élément étranger, qu'il s'agisse de matières solubles ou d'agents figurés ».

Morat et Doyon (1904) signalent, eux aussi, dans leur *Traité de Physiologie,* « la rapidité avec laquelle le sang se débarrasse de toute substance étrangère que l'on fait pénétrer dans la circulation, comme aussi de tout excès de substances normales ».

Un nombre considérable de travaux épars permettent, semble-t-il, d'attribuer un rôle primordial à l'action exercée par les leucocytes sur toutes substances introduites dans l'organisme. En effet, indépendamment des particules solides que les globules peuvent capturer, on sait aussi que ces éléments peuvent fixer un grand nombre de corps en dissolution ainsi que des « solutions colloïdales ». Par exemple, il est prouvé, soit par des réactions microchimiques, soit par l'analyse, que les leucocytes vivants fixent des solutions simples ou colloïdales :

1° de corps simples : l'iode (Labbé et Lortat-Jacob, 1902), le collargol (Carles, 1904);

2° d'acides et de sels : le saccharate de fer (Kobert, 1893-1894; Metchnikoff, 1894), l'acide citrique, le sublimé (Stas-

sano, 1898), l'arsénite de potasse (Besredka, 1899), les sels solubles d'argent (Samoïloff, 1899), le salicylate de soude (Arnozan et Montel, 1900), le tartrate ferrico-potassique, l'iodure ferreux (Carles, 1904), le ferrocyanure de potassium (Feuillié, 1909);

3° d'alcaloïdes : la strychnine et l'atropine (Lombard, 1901)[1], la morphine (Lancelin, 1902);

4° de substances très diverses comme : la peptone, le glucose (Gabristchewsky, 1891), le curare, le venin de serpents (Stassano, 1899), la lécithine (Stassano et Billon, 1902)[2];

5° de toxines. La fixation des toxines par les globules blancs est d'une démonstration difficile. Carles rapporte à ce sujet une expérience de Metchnikoff qui nous paraît très démonstrative. Ce dernier auteur, opérant sur des Poules, provoque des exsudats après injection de toxine tétanique. Les exsudats, plus riches en leucocytes que le sang, sont plus tétanigènes que lui : les leucocytes ont ainsi très vraisemblablement fixé la toxine.

Dès maintenant, on connaît donc un grand nombre de substances susceptibles d'être fixées par les globules blancs; le nombre et la diversité de ces substances permettent de croire que tous les corps solides ou liquides (solutions colloïdales comprises) introduits dans l'organisme de l'Homme ou des animaux, seront toujours phagocytés ou fixés.

Nous avons pensé que, s'il s'agissait là d'un phénomène général de défense de l'organisme universellement employé contre tous les agents nuisibles ou même inutiles à l'économie, les réactifs colorés devaient, eux aussi, être fixés par les leucocytes vivants. Et, en effet, les colorants peuvent être fixés par des globules blancs, c'est là un phénomène bien connu des histologistes sous le nom de « colorations vitales ». Cependant la fixation des colorants par les leucocytes peut s'opérer par deux procédés différents l'un de l'autre comme nous allons l'expliquer.

1. Calmette (d'après Grasset, 1911) a reconnu aussi que l'atropine injectée dans les veines d'un Lapin se localise dans les leucocytes.

2. Les noms d'auteurs qui ne sont pas mentionnés dans l'index bibliographique sont cités d'après Carles (1904) ou Morat et Doyon (1904).

FIXATION DES SUBSTANCES COLORANTES PAR LES LEUCOCYTES

On comprend l'intérêt qui s'attache à l'étude de la fixation des substances colorantes par les leucocytes, puisque, sans nul doute, ces réactifs se comportent comme toutes les substances liquides étrangères introduites dans l'organisme. Mêlées au sang, elles sont naturellement éliminées comme les produits d'excrétion physiologique, et, seuls, les réactifs colorés permettent de saisir quelques phases des phénomènes de fixation et surtout de rechercher la destinée des leucocytes éliminateurs [1].

Si l'on injecte une solution colorée dans la cavité générale des Invertébrés ou dans le système circulatoire des Vertébrés, les globules blancs se comportent, vis-à-vis du réactif, de deux manières différentes, suivant les groupes zoologiques étudiés.

1° Par exception, chez les Oligochètes (Cuénot, 1898), Échinodermes (Cuénot, 1901), Tuniciers et Sipunculiens (Cuénot) [2], le réactif coloré est excrété directement, semble-t-il, par des globules fonctionnant comme néphrocytes.

Le colorant est soutiré du milieu où il se trouve par un mécanisme glandulaire relativement lent analogue à celui employé par les cellules des reins ouverts. Ces globules (pl. 1, fig. 1) présentent alors le colorant fixé soit dans des vacuoles, soit sur des boules ou des grains de sécrétion; ils le gardent dans leur intérieur pendant un temps plus ou moins long.

Dans ces groupes, ou bien tous les amibocytes (Échinodermes) ou certaines formes seulement (Oligochètes, Tuniciers, Sipunculiens), fonctionnent comme néphrocytes [3] ou mieux

1. Pour étudier le mécanisme de la phagocytose et rechercher les éléments phagocytaires, les auteurs ont employé les mêmes méthodes d'investigation. En effet, ils injectent aux animaux mis en expérience des poudres colorées (encre de Chine, carmin, vermillon, etc.) dont le sort peut être facilement suivi.

2. Communication verbale.

3. En effet, Cuénot rapporte que, chez les Oligochètes, ce sont « les amibocytes à granulations et ceux-là seulement qui se colorent très vivement à la suite d'injections cœlomiques ».

Jusqu'alors, chez les Tuniciers et Sipunculiens l'excrétion des réactifs colorés par des leucocytes n'est pas connue. Nous en faisons mention parce que M. Cuénot a bien voulu nous faire part de ses recherches inédites sur ce sujet; nous lui en exprimons toute notre reconnaissance.

Chez les Tuniciers, le carmin ammoniacal n'est éliminé que par certaines formes

comme néphrophagocytes, car, sans nul doute, ces éléments amiboïdes sont capables, non seulement d'excréter les liquides, mais probablement aussi de phagocyter les particules solides injectées [1].

2° Si l'on injecte des solutions colorées à des animaux appartenant à des groupes zoologiques autres que ceux cités ci-dessus, on constate que certains leucocytes fixent encore les colorants, mais par un procédé autre que celui employé par les cellules des reins ouverts, les néphrocytes et les néphrophagocytes.

En effet, il ne s'agit plus alors d'un phénomène de sécrétion plus ou moins lent. Le réactif ne se retrouve plus concentré sur des boules ou des grains de sécrétion, mais au contraire il est simplement et très rapidement fixé par toute la surface du corps cellulaire. Ce sont ces phénomènes de fixation expérimentale des substances colorées que nous allons étudier comme types de phénomène d'élimination normale.

Historique. — Quelques auteurs ont déjà signalé la faculté que possèdent les leucocytes vivants de fixer certaines matières colorantes. Ils interprètent rarement les faits et se bornent, le plus souvent, à signaler qu'il s'agit là de colorations vitales banales.

Ainsi, Certes (1881) a remarqué que les cellules lymphatiques de la Grenouille pouvaient se colorer dans une solution faible de cyanine.

Kowalevsky (1888) a vu aussi le bleu de méthylène colorer les globules blancs de la Grenouille.

de globules, des amibocytes hyalins possédant un petit noyau et un cytoplasme pourvu d'une grosse vacuole dans laquelle se concentre le colorant injecté.

Chez les Sipunculiens, le même réactif est excrété seulement par des cellules amiboïdes spéciales qu'on trouve en abondance dans l'épaisseur de l'intestin. Après l'élimination de ce réactif, le corps cellulaire renferme des granulations (naturellement jaunes) toutes colorées en rose.

Chez les Échinodermes et les Tuniciers, Cuénot a constaté que les globules éliminant le carmin ammoniacal peuvent aussi phagocyter des particules d'encre de Chine. Chez les Oligochètes et les Sipunculiens, le pouvoir phagocytaire des globules qui prennent le carmin ammoniacal n'a pas encore été constaté.

1. A côté des *néphrocytes* et des *néphrophagocytes fixes* représentés soit par des cellules conjonctives éparses ou réunies en organes, soit par des cellules endothéliales, il existe donc, dans les groupes étudiés par Cuénot, des *néphrophagocytes mobiles* représentés par des amibocytes.

Harmer (1891) et Calvet (1900) observent des leucocytes de Polyzoaires marins ayant séjourné dans des solutions de carmin d'indigo, de brun de Bismarck et constatent qu'ils se chargent de ces colorants [1].

De Bruyne (1896) a remarqué que les globules sanguins se colorent chez des Lamellibranches vivant dans des solutions très étendues de bleu de méthylène.

Carles (1904), après avoir injecté du bleu de méthylène dans le péritoine d'une Grenouille et dans le tissu cellulaire d'un Lapin, a constaté que « les leucocytes absorbent le colorant ».

Enfin, Courmont et Montagard (1902) ont proposé d'utiliser la coloration vitale des globules blancs pour faciliter les examens du sang et aider à la numération de ces éléments.

Technique. — Nos recherches ont porté sur l'Homme et sur quelques animaux choisis dans divers groupes de la série :

Mollusques [Escargot (*Helix pomatia*), Limace (*Limax agrestis*)],

Crustacés (Écrevisse),

Insectes (Grillon champêtre),

Arachnides (Tégénaire),

Batraciens [Grenouille rousse (*Rana temporaria*)],

Mammifères (Lapin).

Sauf chez l'Homme, nous avons expérimenté, *in vivo,* en injectant des réactifs colorés, soit dans la cavité générale, soit dans le système circulatoire (Grenouille, Lapin). Au bout d'un temps plus au moins long, variant d'une minute à quelques heures, nous examinions une goutte de sang placée sur de l'huile de vaseline entre une lame et une lamelle.

Chez tous les animaux cités et chez l'Homme, nous avons expérimenté, *in vitro,* en plaçant directement sur une goutte d'huile de vaseline, d'abord une trace du liquide coloré, puis une goutte de sang. Les essais étaient effectués, suivant les cas, à la température ordinaire ou à celle de 38° environ obte-

1. Cependant, d'après les dessins donnés par Calvet, il semble que les globules aient excrété la vésuvine. Il faudrait alors rapprocher ce cas de ceux décrits par Cuénot.

nue à l'aide d'une platine chauffante lorsque nos recherches portaient sur le sang des Mammifères.

Comme liquide coloré, nous avons fait choix presque exclusivement de deux réactifs : le carmin ammoniacal privé de toute trace d'ammoniaque en excès et la solution aqueuse de bleu de méthylène au millième. Ces colorants présentent une série d'avantages qui nous les ont fait choisir de préférence à d'autres. Au titre auquel nous les avons employés, ils ne sont toxiques ni pour les globules, ni pour les animaux en expérience. Ils possèdent un pouvoir colorant intense de telle sorte qu'il suffit d'en injecter de petites quantités pour retrouver colorés les éléments qui fixent ces réactifs. Le fait est de la plus haute importance, car, en injectant de petites quantités de réactif, on ne trouble pas l'équilibre des liquides de l'organisme et on modifie peu ou point l'état physiologique de l'animal sur lequel on fait des essais.

De plus, le carmin ammoniacal et le bleu de méthylène sont des colorants nucléaires. Comme le rapportent Fischel (1901), Galeotti (1894), de Beauchamp (1909), etc., et comme nous-même l'avons toujours constaté, ces réactifs ne colorent que les noyaux des cellules mortes (des cellules fixées, par exemple). Les colorants que nous avons utilisés permettent donc de reconnaître l'état de vie ou de mort de la cellule dont le cytoplasme ou certains corps inclus ont fixé le colorant. Quelles que soient les parties colorées de la cellule, si le noyau est demeuré incolore, nous avons l'assurance d'être en présence d'un phénomène physiologique.

Les réactifs choisis ne possèdent point d'affinité spéciale pour les produits d'inclusion. Nous avons, par exemple, évité d'employer des solutions qui auraient pu colorer des inclusions de produits graisseux, ou des vacuoles à grains de ségrégation (Renaut, 1907), etc.

De même, il était tout indiqué, pour étudier la fixation des produits colorés par les leucocytes, de ne pas prendre, comme l'ont fait certains auteurs, la solution iodo-iodurée de Gram ; l'iode, en effet, à moins de l'employer à des doses infinitésimales, tue le cytoplasme (propriété qui le fait du reste employer comme fixateur). L'acide picrique agit d'une manière analogue.

Les expériences de fixation des réactifs colorés par les leucocytes, malgré leur simplicité apparente, sont cependant assez difficiles à réussir; néanmoins, avec un peu d'habitude, on élimine facilement les causes d'erreur tenant surtout à la durée de l'expérience, à la concentration du réactif, à la quantité à injecter, à la température, à la précipitation, etc.

Résultats expérimentaux. — Chez l'Homme et chez tous les animaux étudiés, nous avons toujours constaté la fixation des réactifs colorés par diverses formes de leucocytes [1]. Quels sont ces leucocytes?

Chez de nombreux Invertébrés, on connaît l'évolution des globules [2]. La forme primitive est un petit lymphocyte qui, par la suite, augmente de dimension et dont le cytoplasme peut se charger de granulations ou se creuser de vacuoles pendant que le noyau s'accroît et prend souvent une forme lobée. Nous avons remarqué que ce sont les globules jeunes et les globules en voie d'évolution qui, seuls, fixent les substances colorantes (pl. I, fig. 2, 3 et 4). Le Grillon, la Tégénaire et l'Écrevisse sont les animaux qui se prêtent le mieux à la démonstration de ce phénomène.

Si l'on injecte un peu de carmin ammoniacal dans l'un des appendices de ces animaux, on constate, par des prises de sang faites successivement dans diverses parties du corps, que, peu de temps après l'injection (une ou deux minutes environ), le réactif est fixé sur les jeunes globules et les globules en voie d'évolution. Le corps cellulaire est alors uniformément coloré en rose pâle. Le carmin ammoniacal est bien fixé sur le cytoplasme et non dans des vacuoles, sur des granulations ou des boules [3].

1. Il existe, sans doute, des réactifs colorés qui ne sont pas fixés par les leucocytes, comme il existe certains liquides qui ne sont pas pris par les globules blancs. On sait, par exemple, que les leucocytes du Lapin présentent des propriétés chimiotactiques négatives vis-à-vis d'une solution d'acide lactique au titre auquel Massart et Bordet (1891) l'ont employée.

2. Voir le mémoire récent de Kollmann (1908).

3. D'autres colorants employés *in vitro* ne donnent pas le même résultat. Si, par exemple, on met en présence du sang d'Écrevisse avec une solution faible de rouge neutre, ce sont les granulations des globules arrivés à l'état adulte qui se colorent. Or, ce fait n'est pas un phénomène physiologique, car il ne se produit pas si l'on injecte une petite quantité de réactif dans la cavité générale de l'animal.

Le fait est surtout facile à vérifier chez l'Écrevisse dont les nombreux globules en voie d'évolution montrent les grosses sphères du corps cellulaire demeurées incolores, tandis que les brides du cytoplasme qui les séparent sont bien colorées (fig. 4).

Le plus souvent, les noyaux demeurent invisibles ou bien se présentent sous forme d'une tache claire.

Chez l'Écrevisse, on constate très facilement, *in vitro,* le rôle fixateur des jeunes globules au début de leur évolution en prélevant le sang dans le voisinage de l'organe globuligène où ces éléments sont nombreux.

Les globules arrivés à l'état adulte sont facilement reconnaissables à leurs corps cellulaires remplis de granulations ou de grosses boules (pl. I, fig. 3 et 4). Ils demeurent toujours complètement incolores et ne fixent jamais, par conséquent, les réactifs injectés.

On remarquera que ce sont les mêmes formes de leucocytes qui fixent les colorants et se montrent activement phagocytaires.

Chez les Vertébrés, on distingue diverses sortes de leucocytes. Deux opinions partagent les auteurs au sujet des relations génétiques de ces divers éléments. Pour les uns, leur origine est à la fois dans la moelle des os (série myélogène) et dans les ganglions lymphatiques (série lymphogène); pour les autres, le lymphocyte serait l'unique forme de laquelle dériveraient les divers globules blancs; il n'existerait qu'une série lymphogène.

Quelles que soient leurs origines, on distingue les divers globules blancs par leur taille, l'aspect des noyaux, l'absence ou la présence de granulations se comportant diversement, après fixation, vis-à-vis des réactifs colorés.

Chez les Vertébrés, s'il est aisé de constater que les leucocytes fixent les colorants, il est difficile de savoir quelles sont les formes spécialement actives, car on examine alors des globules vivants dont les noyaux sont souvent invisibles et dont les corps cellulaires ou les produits inclus ne laissent pas soupçonner la réaction.

En multipliant les expériences, nous avons pu cependant

reconnaître que les globules fixant les colorants sont, chez la Grenouille, de gros mononucléaires (fig. 5) et, chez le Lapin, des polynucléaires (fig. 6).

Dans des régions naturellement enflammées, à la base de l'oreille œdématiée d'un Lapin atteint d'érysipèle, nous avons constaté l'existence de nombreux polynucléaires neutrophiles qui, *in vitro,* se chargent de carmin ammoniacal. Chez le même animal, dans une région artificiellement enflammée par une plaie intéressant le tissu cellulaire dans laquelle nous avions disposé de petites boulettes de coton hydrophile imbibées de carmin ammoniacal, nous avons encore pu reconnaître que c'étaient les polynucléaires neutrophiles, si abondants dans cette région, qui se chargeaient du liquide coloré.

Indépendamment de ces formes de globules, d'autres sont peut-être également susceptibles de fixer les substances étrangères à l'organisme, mais nous n'avons pas pu le reconnaître.

Mécanisme de la fixation des réactifs colorés. — Comment les colorants et, en général, tous les liquides sont-ils fixés par les globules? Autrement dit, quel rapport existe entre le colorant et le cytoplasme?

Tout d'abord, il ne s'agit pas de phénomènes directs d'excrétion analogues à ceux étudiés par Cuénot chez les Échinodermes, Tuniciers, Oligochètes et Sipunculiens, et dont nous n'avons parlé plus haut que pour les opposer aux cas que nous allons étudier.

En effet, comme nous l'avons déjà dit, le réactif coloré se trouve ici réparti sur toute la surface du corps cellulaire et non localisé dans des vacuoles ou sur des boules ou grains de sécrétion. Le liquide colorant ne se fixe pas non plus sur le cytoplasme par combinaison chimique [1] comme dans certains cas de teinture; au contraire, il est fixé mécaniquement comme si le corps cellulaire en était imbibé et il n'est retenu que d'une manière peu énergique. On peut facilement démontrer ce fait en plongeant brusquement les globules vivants colorés, soit

1. Carles pense que les leucocytes absorbent le bleu de méthylène parce qu'il est un colorant basique qui « se fixe sur les éléments acides tels que les leucocytes riches en acide nucléinique ».

dans l'alcool absolu, soit dans le sublimé chaud. Les globules meurent alors instantanément et le colorant qui imprégnait uniformément le cytoplasme le quitte au moment de sa mort pour aller se concentrer sur le noyau et le teindre énergiquement[1].

Carles signale de même, au sujet de la fixation de l'argent colloïdal par les globules blancs de la Grenouille, qu'il n'a pas pu conserver ces éléments, car « sitôt les leucocytes morts, le collargol absorbé diffuse et se dissout dans les réactifs employés ».

Quelques expériences bien connues pourraient cependant laisser croire qu'il se forme une combinaison entre le produit fixé et les substances albuminoïdes du cytoplasme. Labbé et Lortat-Jacob (1902) ont montré que les globules blancs du Lapin et du Cobaye absorbaient l'iode ; après avoir exposé les globules à l'action des vapeurs d'acide acétique, ils ont obtenu au moyen de l'empois d'amidon, une coloration bleue très nette de ces éléments. On pourrait penser que l'acide acétique ajouté a eu pour but de remettre en liberté l'iode combiné au cytoplasme, mais l'action de cet acide n'est pas indispensable pour obtenir la réaction, et, en employant du sublimé, les auteurs ont vu très nettement se former sur les leucocytes un précipité rouge d'iodure mercurique.

Carles a mis en évidence la fixation des sels de fer par les globules en acidifiant, par l'acide tartrique, le ferrocyanure de potassium employé comme réactif; l'addition de l'acide tartrique a pour but ici, non pas de détruire une combinaison organo-métallique, mais de modifier la réaction du milieu, afin que la formation du bleu de Prusse puisse s'effectuer.

Nous avons cherché à savoir si les globules exerçaient une action modificatrice sur la matière colorante fixée. Dans ce but, nous avons essayé des liquides dont la couleur varie suivant la réaction acide ou alcaline, réductrice ou oxydante du milieu. Nous avons expérimenté successivement, *in vitro*

1. Au contraire, lorsque le carmin ammoniacal, par exemple, a été excrété par des cellules rénales ou hépatiques, par des néphrocytes ou des néphrophagocytes, au moment de la fixation, le colorant ne quitte plus les boules ou les grains de secrétion.

et *in vivo*, avec une solution aqueuse de tournesol, de vert d'iode, de bleu coton, d'hélianthine, de carmin d'indigo. Pour des motifs divers (manque de solubilité, précipitation dans le plasma, mort des globules ou des animaux, etc.), nous n'avons pas obtenu de résultats, mais il est fort probable que l'action faiblement réductrice du cytoplasme doit s'exercer vis-à-vis des colorants fixés.

Les leucocytes semblent fixer tels quels les réactifs colorés. Le réactif s'attache au corps cellulaire comme il se présente ; le colorant ne se concentre pas sur le cytoplasme en le teignant d'autant plus que le contact se prolonge davantage, les globules sont alors seulement d'autant plus colorés que la concentration de la solution est plus grande.

Les globules ayant phagocyté des particules solides peuvent encore fixer les liquides colorés.

Enfin la fixation des colorants par les leucocytes est très rapide ; chez les Vertébrés, elle semble être presque instantanée.

Signification physiologique de la coloration vitale des leucocytes. — Certaines formes de leucocytes vivants fixent les colorants injectés comme ils fixent, ainsi que nous l'avons vu plus haut, un grand nombre de corps solides ou liquides introduits dans l'organisme. Cette fixation, mise en évidence par l'examen direct (solutions colorées), par des analyses chimiques (mercure, arsenic, etc.) et par des réactions microchimiques (sels de fer, acide salicylique, etc.) ou physiologiques (alcaloïdes, toxines, etc.), constitue donc bien, comme nous l'avons déjà fait connaître (1911), un phénomène physiologique de défense que nous considérons comme le premier acte des phénomènes d'élimination. Nous nous rallions ainsi complètement à l'opinion de Besredka (1899) lorsqu'il dit « qu'il existe, à l'égard d'un produit toxique soluble, une phagocytose ayant exactement le même caractère que pour les microbes ou poisons insolubles ». Et nous comprenons que Morat et Doyon (1904), dans leur *Traité de Physiologie*, étendent aux substances dissoutes l'action phagocytaire des leucocytes.

De Beauchamp (1909) a proposé d'expliquer les colorations vitales par les propriétés électriques des solutions colloïdales.

Il y aurait, comme dans certains cas de teinture, coloration par précipitation sur le cytoplasme, corps colloïde chargé d'un certain signe électrique, du colorant possédant une charge électrique de signe contraire. Le mécanisme de la fixation par les leucocytes des liquides colorés que nous avons employés (sans aucun doute des solutions colloïdales) peut ainsi s'expliquer par l'hypothèse de de Beauchamp. Elle nous rend compte de la manière dont peut s'accomplir la fixation en donnant à un processus vital une explication physique qui frappe l'esprit.

On remarquera qu'il existe une certaine analogie entre la fixation des liquides telle que nous venons de la décrire et la première phase des phénomènes de phagocytose.

En effet, d'après Levaditi et Mutermilch (1910), le mécanisme de la phagocytose comprend deux temps. Le premier consiste dans l'attachement de l'objet phagocytable sur le leucocyte, le second correspond à l'englobement proprement dit et, quand elle est possible, à la destruction du corps phagocyté.

L'accolement des corps figurés aux leucocytes est un phénomène d'ordre physico-chimique, car il peut même, d'après les auteurs cités, se produire après la mort des leucocytes. Or, cet accolement des corps phagocytables aux leucocytes nous semble bien comparable à ce que nous appelons la fixation mécanique des liquides colorés par ces éléments [1].

2° Phase de transport

La destinée des globules ayant fixé les réactifs colorés peut être suivie par des numérations de ces éléments, et, grâce à la

1. Il se pourrait même que l'analogie entre les phénomènes de fixation des substances liquides par les leucocytes et les phénomènes de phagocytose soit plus grande encore.

On sait que le tissu conjonctif des Mammifères renferme des néphrophagocytes (Spillmann et Bruntz, 1909). Ce sont les cellules connectives fixes de Renaut (1907) qui dérivent, d'après cet auteur, de lymphocytes s'organisant en cellules du tissu conjonctif. Les globules blancs, après avoir fixé du carminate d'ammoniaque par exemple (première phase de fixation) sont peut-être susceptibles de se transformer en cellules conjonctives fixes. Dans ces cellules, le carmin ammoniacal primitivement fixé par les globules blancs se retrouve, comme nous l'avons montré, sur des boules, ou des grains intracytoplasmiques, qui, de ce fait, sont colorés en rose (ce serait la seconde phase d'englobement).

coloration qu'ils présentent, il est possible de les retrouver dans les divers endroits du corps où ils se rendent.

Phénomènes d'hypoleucocytose et d'hyperleucocytose. — Aussitôt après une injection de carmin ammoniacal, on constate que le nombre des globules blancs circulant dans le sang périphérique diminue rapidement et progressivement pendant un certain temps, *c'est le premier stade d'hypoleucocytose*. Après avoir atteint un nombre minimum, le chiffre des leucocytes augmente insensiblement et dépasse ensuite le nombre primitif, c'est le *second stade d'hyperleucocytose*.

A titre d'indication, nous choisissons dans notre cahier de laboratoire deux expériences faites l'une chez un Vertébré (Lapin), l'autre chez un Invertébré (Écrevisse). Les chiffres donnés par ces expériences indiquent la durée des phénomènes d'hypoleucocytose et d'hyperleucocytose et montrent entre quelles limites oscille le nombre des globules [1].

Première expérience. — Un Lapin âgé de trois mois reçoit, dans la veine marginale de l'oreille, une injection de 2 centimètres cubes d'une solution de carmin ammoniacal. Les chiffres donnés par les numérations successives des leucocytes furent les suivants :

18 avril (avant l'injection)	6,800
18 avril (10 minutes après)	6,000
18 avril (une demi-heure après)	3,600
HYPOLEUCOCYTOSE	
18 avril (une heure et demie après) . . .	4,800
19 avril (24 heures après)	23,600
HYPERLEUCOCYTOSE	
20 avril	21,500
22 avril	19,200
24 avril	6,500

Le chiffre des leucocytes s'est donc abaissé de 3,200 éléments en une demi-heure. A ce phénomène d'hypoleucocytose a succédé une hyperleucocytose tellement accentuée que, le

1. On sait que, chez le Lapin, le nombre des leucocytes varie quelquefois dans une certaine mesure sans qu'on puisse invoquer aucune raison. Nous ferons remarquer que les chiffres obtenus dans nos expériences présentent des écarts si considérables qu'on ne peut les attribuer à des causes fortuites.

lendemain de l'injection, le chiffre des globules blancs avait presque quadruplé. Le septième jour seulement le nombre des leucocytes était redevenu normal.

Deuxième expérience. — Une Écrevisse reçoit dans la cavité générale une injection de quelques gouttes d'une solution de carmin ammoniacal. La numération des leucocytes[1] nous donne les résultats suivants :

20 avril (avant l'injection)	21,4
20 avril (une heure après)	1,3
	HYPOLEUCOCYTOSE
20 avril (quatre heures après)	7,8
20 avril (six heures après)	14,8
20 avril (sept heures après)	20,7
21 avril (24 heures après)	22,2
21 avril (30 heures après)	23,5
22 avril	56,2
	HYPERLEUCOCYTOSE
23 avril	31,1
25 avril	23,4

Ces chiffres concordent avec ceux de l'expérience précédente. Le nombre des leucocytes s'est abaissé de 21,1 éléments (sur 22,4) en l'espace d'une heure. A ce phénomène d'hypoleucocytose a succédé de l'hyperleucocytose, le chiffre des globules blancs s'étant élevé de 34 éléments (chiffre initial 22,4) en deux jours. Le sixième jour seulement le sang était redevenu normal.

Destinée des globules éliminateurs. Signification physiologique de l'hypoleucocytose. — Après avoir fixé les colorants, les leucocytes vont s'accumuler dans divers organes, comme nous l'avons reconnu chez des Crustacés décapodes (*Astacus* et *Palemonetes*), chez la Grenouille et le Lapin.

1. La numération des leucocytes chez l'Écrevisse est une opération délicate. Pour l'effectuer, nous avons employé un procédé analogue à celui qu'on utilise pour la numération des diverses espèces de globules blancs chez l'Homme, mais la prise de sang est faite avec la pipette qui servira à porter le sang sur la lame de l'hématimètre. Il faut alors se servir d'une pipette effilée, de façon à diminuer autant que possible l'importance du traumatisme et, par là même, l'abondance de la perte de sang. Nous avons eu soin, avant d'opérer, de déposer sur l'hématimètre une goutte de sérum artificiel sur laquelle, avec la pipette, on fait tomber la goutte de sang. On passe en revue un certain nombre de champs microscopiques différents et on fait la moyenne des nombres obtenus. Ce procédé ne donne pas le nombre réel de leucocytes, il permet seulement d'obtenir des chiffres servant à comparer les différentes prises de sang au point de vue de leur teneur leucocytaire.

Chez les Crustacés, les globules se rendent dans les branchies; chez la Grenouille et le Lapin, ils vont en quantités plus ou moins grandes dans divers organes thoraciques ou abdominaux.

Chez l'Écrevisse, on peut facilement constater l'accumulation des leucocytes dans les branchies en détachant ces organes quelques minutes après l'injection de carmin ammoniacal. On trouve au microscope de nombreux globules roses emprisonnés dans les filaments branchiaux. Là, ils sont entassés dans les interstices laissés par les néphrocytes localisés en cet endroit (pl. I, fig. 8).

Chez les *Palemonetes,* nous avons retrouvé les globules par un autre procédé. Une ou plusieurs minutes après une injection de carmin ammoniacal, ces Crustacés, qui sont de petite taille, étaient fixés entiers dans une solution aqueuse saturée de sublimé bouillant[1]. Ils étaient ensuite traités par les procédés habituels de la technique histologique et débités en coupes transversales sériées. Sur ces coupes, nous avons encore constaté une accumulation marquée des globules dans les branchies.

Chez la Grenouille et le Lapin, en sacrifiant les animaux de une à dix minutes après l'injection et en examinant le sang des divers organes, on retrouve de nombreux globules rosés dans le foie (fig. 9) et moins abondants dans la rate, les poumons et les reins[2].

Or, il est un fait digne de remarque, c'est que dans les capillaires hépatiques où les globules colorés s'accumulent en plus grand nombre, les cellules endothéliales fonctionnent activement comme néphrophagocytes.

Les globules chargés de matière colorante se ramassent donc chez les Invertébrés dans le voisinage des néphrocytes (et,

1. C'est M. Cuénot qui, sur nos indications, a bien voulu effectuer ces expériences pendant qu'il séjournait au bord de la mer. Nous lui adressons nos vifs remerciements.

2. Notre mémoire était rédigé quand nous avons pu prendre connaissance d'un récent travail de Feuillié (1909). Cet auteur a reconnu qu'après des injections sous-cutanées d'une solution de ferrocyanure de potassium à des Cobayes et à des Chiens, « il est possible de trouver dans le rein, des leucocytes surchargés de ce produit ». Pour Feuillié, les leucocytes « charrient » le ferrocyanure vers les tubuli, ils joueraient « un rôle dans l'élimination urinaire ».

probablement, des néphrophagocytes lorsque ceux-ci existent); chez les Vertébrés, ils se rassemblent, indépendamment des reins, dans les régions où les néphrophagocytes sont particulièrement abondants [1].

C'est pendant que les globules blancs se rendent ainsi dans diverses régions localisées du corps que l'on remarque l'hypoleucocytose signalée plus haut [2].

3° Phase d'excrétion

Nous venons de constater que les globules blancs jouent le rôle de transporteurs. Quelle est la destinée de ces éléments rapidement conduits vers les organes d'excrétion (reins ouverts et cellules closes)?

Nous possédons peu de renseignements sur cette question que nous nous proposons seulement de mettre à l'étude. Cependant, l'observation démontre que les produits d'élimination passent par un mécanisme glandulaire dans les cellules excrétrices; les globules abandonnent donc les substances étrangères à l'organisme qu'ils ont fixées, mais nous ignorons par quel processus [3].

Nous pouvons cependant rapprocher ce phénomène de reprise, par les cellules rénales, des substances liquides fixées sur les leucocytes, de ce que nous savons au sujet de la phagocytose. Wérigo (1892) et d'autres auteurs ont reconnu que les leucocytes ayant capturé des substances inertes (grains de carmin) les transportent dans le foie et dans la rate. Wérigo

1. Chez les Mammifères, diverses cellules fonctionnent comme néphrophagocytes (Spillmann et Bruntz, 1909). Ce sont : 1° de nombreuses cellules réparties dans le tissu conjonctif de la plupart des organes et 2° les cellules endothéliales des capillaires sanguins du foie, de la rate, de la moelle osseuse, des sinus des ganglions lymphatiques et des vaisseaux de la pulpe splénique.

2. Après injection de peptone, Delezenne (1898) a constaté une hypoleucocytose qu'il attribue, dans ce cas particulier, à l'action destructive du produit injecté exercée sur les globules blancs.

3. Si les organes d'excrétion clos et ouverts peuvent ainsi reprendre aux leucocytes éliminateurs les produits qu'ils ont fixés, nous ne disons pas cependant que les substances liquides ne peuvent pas être, dans aucun cas, excrétées directement par les cellules rénales, hépatiques, ou par les néphrophagocytes. Mais on comprend qu'il sera assez difficile de résoudre ce problème de physiologie, puisque normalement les leucocytes fixateurs se rendent toujours aux organes excréteurs.

conclut que les leucocytes accolés aux cellules endothéliales des vaisseaux du foie s'y déchargent de leur carmin, grâce aux mouvements moléculaires de leur protoplasma. Débarrassés de leur contenu, ils sont ensuite emportés, par le courant sanguin, dans les veines centrales. Au fur et à mesure que les leucocytes sont ainsi libérés, d'autres sont englobés à leur tour jusqu'à ce que tout le carmin soit transmis aux cellules endothéliales.

Signification physiologique de l'hyperleucocytose. — Après avoir abandonné les substances fixées, les globules rentrent dans la circulation générale; c'est à ce moment qu'on constate le stade d'hyperleucocytose. Mais cette hyperleucocytose n'est pas due seulement à la réapparition des anciens globules, elle résulte aussi de l'arrivée dans la circulation générale d'éléments néoformés. Nous avons constaté le fait chez l'Écrevisse en cherchant si, trois jours après une injection de carmin ammoniacal, l'organe globuligène présentait des mitoses plus nombreuses qu'à l'état normal. Sans avoir établi de pourcentage, nous pouvons affirmer que les divisions sont en nombre plus grand pendant le stade d'hyperleucocytose qu'à l'état normal [1].

Chez le Lapin, Achard et Weil (1907) ont constaté, de même, qu'après une injection de collargol, la moelle osseuse et la rate, pendant l'hyperleucocytose consécutive, présentaient des signes de prolifération active.

D'après Cuénot, il y a également hyperfonctionnement de l'organe globuligène de l'Écrevisse après injection de particules solides.

On observe donc les mêmes phénomènes, qu'il s'agisse de l'élimination des substances solides ou des substances liquides. Dans les deux cas, l'activité des organes lymphopoïétiques est mise en jeu, probablement par action réflexe, au moment où

1. Après l'injection de certaines substances comme l'électrargol par exemple, le stade d'hyperleucocytose apparaît si rapidement qu'il semble que les organes lymphopoïétiques doivent toujours tenir en réserve un certain nombre de jeunes globules. Lorsque besoin est, ces globules tombent dans le torrent circulatoire; dans ce cas, les mitoses qu'on retrouve dans les organes globuligènes auraient alors pour but d'engendrer une nouvelle réserve de leucocytes.

l'organisme se trouve mis brusquement en présence d'une certaine quantité d'un corps nuisible ou inutile à faire disparaître. L'hyperleucocytose représente bien ainsi un phénomène de défense de l'organisme contre les substances étrangères.

Mais si les produits liquides à éliminer sont rejetés au dehors par les reins ouverts, que deviennent les mêmes produits retenus au sein des néphrocytes ou des néphrophagocytes? C'est encore une question que nous n'aborderons pas ici, car, dans ce travail, nous n'étudions que la fixation des corps inutiles ou nuisibles par les leucocytes et la destinée de ces éléments transporteurs. Nous mentionnerons seulement que nous croyons avec Cuénot (1895) et Voinov (1898) que les néphrocytes et les néphrophagocytes, après avoir accumulé les produits d'excrétion pendant un temps plus ou moins long, les déversent lentement et périodiquement dans le sang d'où ils sont ensuite repris par les reins ouverts.

En résumé, chez les Invertébrés ainsi que chez les Vertébrés, l'élimination des réactifs colorés semble se faire comme celle de toutes les substances liquides (ou se présentant à l'état colloïdal) étrangères à l'organisme. Elle s'effectue, comme celle des produits normaux d'excrétion, en trois phases. Pendant la première (PHASE DE FIXATION), certaines formes de leucocytes fixent mécaniquement les produits à éliminer. Chez un individu normal, les leucocytes, au nombre moyen de 7.000 par millimètre cube (présentant une surface de fixation considérable), peuvent donc contribuer puissamment à l'élimination des produits d'excrétion physiologique. Pendant la deuxième phase (PHASE DE TRANSPORT), les leucocytes conduisent les produits fixés à des organes excréteurs ouverts (reins et foie) ou clos (néphrophagocytes). Pendant la troisième phase (PHASE D'EXCRÉTION), les globules cèdent aux organes excréteurs les produits fixés. Par un processus glandulaire, les cellules des reins ouverts les rejettent directement au dehors, les cellules closes les concentrent dans leur cytoplasme.

Les néphrocytes ou les néphrophagocytes accaparent les produits à éliminer, ils les gardent d'abord plus ou moins

longtemps pour les rendre ensuite aux organes d'excrétion ouverts qui les éliminent au fur et à mesure que ces produits sont remis en circulation.

Si, accidentellement, l'organisme est mis en présence d'une quantité anormale de produits à éliminer, ces derniers sont rapidement fixés par les globules, qui les transportent aux organes d'excrétion, on constate alors de l'*hypoleucocytose*. Pour faire face aux besoins extraordinaires de l'organisme à ce moment, de nouveaux globules chargés de contribuer à l'élimination des substances étrangères sont mis en circulation, ce phénomène se traduit par de l'*hyperleucocytose*.

DEUXIÈME PARTIE

MÉCANISME D'ACTION DE CERTAINS AGENTS THÉRAPEUTIQUES

Quelques auteurs [1], Carles (1904) notamment, ont déjà tenté d'expliquer le mode d'action de certains médicaments en attribuant un rôle aux leucocytes transporteurs. Ces éléments, dit-il, grâce à « leur vaste pouvoir d'absorption », fixent les substances introduites dans l'organisme et vont ensuite les déposer, soit au niveau de lésions (le mercure dans la syphilis), soit dans des organes où leur présence est nécessaire (le fer dans les organes hématopoïétiques, l'arsenic dans le corps thyroïde).

Nous croyons que la fonction éliminatrice des leucocytes permet aussi d'interpréter l'action d'un certain nombre de produits médicamenteux d'un usage courant en thérapeutique.

Ainsi, pour combattre les états adynamiques et pour lutter contre les infections, on emploie souvent, en injections hypodermiques ou intraveineuses, l'éther, le camphre et, surtout maintenant, la série des métaux colloïdaux, entre autres l'argent colloïdal (collargol, électrargol, etc.). Jusqu'alors plusieurs explications ont été proposées pour rendre compte de l'action de ces divers médicaments. En ce qui concerne le collargol, Crédé (1897) qui, le premier, eut l'idée d'employer cette substance dans le traitement des maladies infectieuses, et d'autres auteurs comme Chirié et Monnier-Vinard (1906), M^lle^ Cernovodeanu et Henry (1906), Charrin (1907), etc., attribuent son action curative à son pouvoir antiseptique. D'après Netter (1902), les bons effets constatés après usage de

1. Voir Carles, p. 139.

collargol pourraient s'expliquer soit par une neutralisation des toxines, soit par la stimulation des défenses de l'organisme.

Nous croyons que si le collargol et l'électrargol possèdent, *in vitro*, un pouvoir antiseptique vis-à-vis de différents microorganismes, ce n'est pas à cette action qu'est due leur efficacité thérapeutique, car, *in vivo*, l'électrargol est saisi, comme les couleurs, presque instantanément, par les globules blancs. Il ne peut donc agir sur des parasites disséminés dans diverses régions du corps ou localisés loin de l'endroit où a été effectuée l'injection curative.

Nos expériences nous permettent de penser que l'électrargol, et les différents agents médicamenteux employés dans le même but, agissent réellement en exaltant le pouvoir défensif de l'organisme. Nous croyons que les globules blancs se comportent vis-à-vis des médicaments comme ils se comportent vis-à-vis des colorants que nous avons employés. Si cela est, on doit constater de même la fixation de ces médicaments par les globules et leur transport vers les organes d'excrétion. Or, ces phénomènes se traduisent, comme nous le savons, par de l'hypoleucocytose suivie d'hyperleucocytose, ces phénomènes successifs étant l'indice du rôle actif joué par les leucocytes dans l'élimination de toutes substances étrangères à l'organisme.

Après des injections effectuées dans un but thérapeutique, on a quelquefois constaté de l'hypoleucocytose et de l'hyperleucocytose, mais, à cause du peu de durée de la première, c'est la seconde, plus manifeste et plus durable, qui seule est généralement mentionnée. Aussi dit-on, à juste titre, que divers médicaments[1] employés en injections sous-cutanées ou intraveineuses, possèdent une action nettement stimulante sur les processus leucocytaires.

Pour démontrer que les globules blancs se comportent exactement de la même manière vis-à-vis des substances colorantes et des agents médicamenteux, nous avons effectué une

1. D'après Bezançon et Labbé (1904); le camphre (Binz, Limbeck), l'éther (Bernard, Meyer, Seegen), l'essence de térébenthine (Bauer), le collargol (Achard et Weil), etc.

série d'expériences dont les résultats sont parfaitement démonstratifs. Nous en rapportons seulement deux.

Première expérience. — Un Lapin, âgé de six mois, reçoit dans la veine marginale de l'oreille une injection de 4 centimètres cubes d'électrargol; les numérations successives des leucocytes donnent les chiffres suivants :

27 avril (avant l'injection)	10,000
— (2 minutes après)	9,600
— (8 minutes après)	9,200
— (14 minutes après)	8,400
— (16 minutes après)	8,200
	HYPOLEUCOCYTOSE
— (19 minutes après)	10,800
— (30 minutes après)	12,800
— (35 minutes après)	15,200
— (1 heure après)	28,600
	HYPERLEUCOCYTOSE
— (3 heures après)	18,500
— (7 heures après)	10,500

Deuxième expérience. — Au bout de huit jours, le même Lapin reçoit, dans la veine marginale de l'autre oreille, une injection de 2 centimètres cubes (deux fois moins que d'électrargol) d'une solution de carmin ammoniacal. Les résultats des numérations des globules blancs sont :

3 mai (avant l'injection)	8,000
— (10 minutes après)	6,800
— (13 minutes après)	6,000
— (19 minutes après)	5,600
— (29 minutes après)	4,000
	HYPOLEUCOCYTOSE
— (35 minutes après)	5,200
— (1 heure après)	7,600
— (1 heure 30 minutes après)	14,800
— (5 heures 30 minutes après)	19,200
	HYPERLEUCOCYTOSE
— (9 heures après)	16,300
— (17 heures après)	13,600
— (23 heures après)	8,800

Dans les deux cas, les résultats obtenus sont donc comparables; l'injection, à un même animal, à intervalles suffisam-

ment éloignés, une première fois d'électrargol et une deuxième fois de carmin ammoniacal, donne d'abord de l'hypoleucocytose, puis de l'hyperleucocytose [1].

La substance colorée possède donc la même action physiologique que l'électrargol et, si l'on tient compte de la dose injectée, elle s'est même montrée supérieure comme activité; sans nul doute, elle doit posséder le même rôle thérapeutique. Du reste, toutes les matières colorantes et toutes les substances injectées se comporteraient de même; nous n'en voulons comme preuve que la quantité des produits, si différents au point de vue chimique, qui ont été proposés pour favoriser la leucocytose : l'arsenic, la pilocarpine, l'éther, le nitrite malonique (Delezenne), la lécithine, la nucléine (Vaughan), l'essence de térébenthine (Nazarow), l'extrait de rate (Carpenter), l'extrait de moelle osseuse (Karczynski), etc. [2].

Les injections de sérum naturel ou artificiel doivent probablement aussi une partie de leur action thérapeutique à l'augmentation du nombre des globules blancs qui s'ensuit. Nous avons constaté nous-même, comme nous nous y attendions, qu'en injectant à des Lapins des solutions de sel marin à des titres divers, on obtenait régulièrement, au bout d'un certain temps, une hyperleucocytose manifeste. Les bons effets thérapeutiques observés à la suite des injections d'eau de mer (Quinton, 1904) et d'eaux minérales (Fleig, 1909) doivent être vraisemblablement interprétés de la même façon.

En résumé, le mode d'action des médicaments employés en injections dans le but de lutter contre les infections s'explique bien par la fonction éliminatrice que possèdent les globules blancs. C'est à l'hyperleucocytose consécutive à l'injection des métaux colloïdaux que l'on doit attribuer les bons effets théra-

1. Le délai d'apparition et l'intensité de l'hypoleucocytose et de l'hyperleucocytose varient suivant les expériences. Le délai d'apparition minimum a été, pour l'hypoleucocytose, de 8 minutes et, pour l'hyperleucocytose, d'une demi-heure; le délai maximum a été, pour l'hypoleucocytose, de 40 minutes et, pour l'hyperleucocytose, de 5 heures et demie. La rapidité des réactions leucocytaires est beaucoup plus grande avec l'électrargol qu'avec le carmin ammoniacal. En ce qui concerne l'excrétion de ce dernier produit par les organes rénaux, elle est relativement lente, ce qui concorde bien avec la moindre rapidité des phénomènes de fixation et de transport.

2. D'après Schmitt (1902), p. 392.

peutiques de ces médicaments. Le mécanisme de l'action thérapeutique s'explique par ce fait que les nombreux globules blancs néoformés débarrassent l'organisme des toxines microbiennes qui l'intoxiquent en les fixant pour les conduire aux organes d'excrétion [1].

En terminant cette étude sur le mécanisme d'action de certains agents thérapeutiques, nous signalons l'étude que nous faisons plus loin de divers modes de traitement (révulsion, saignée, etc.) dont le rôle curateur, quoique moins souvent mis à contribution aujourd'hui qu'autrefois, est encore utilisé par les praticiens.

1. Chantemesse et Podwysotsky (1905) rapportent que les expériences de Löwit démontrent « qu'il suffit d'élever artificiellement, par le chauffage, la température d'un animal pendant 3 ou 4 heures pour voir monter le taux des leucocytes ». Or, à part de rares exceptions, on sait que, dans tous les cas d'infection, l'organisme réagit par une élévation de la température. N'est-il pas logique de penser que ce phénomène provoque la leucocytose naturelle dans le but d'éliminer des toxines ? La fièvre serait bien alors, sinon, comme on tend à l'admettre aujourd'hui, la réaction défensive, du moins la cause et la manifestation extérieure de la réaction leucocytaire défensive.

Il est vrai que Vincent (1902), Lesné et Dreyfus (1908), en chauffant des Cobayes à l'étuve, sont arrivés à des résultats contraires à ceux de Löwit. Il y a là, comme on le voit, une question controversée qui mériterait d'être approfondie par de nouvelles études, afin de rechercher s'il y a bien, pendant les expériences de chauffage, leucolyse ou seulement hypoleucocytose dans le sang périphérique et hyperleucocytose dans le sang des organes.

TROISIÈME PARTIE

RAPPORT DES PHÉNOMÈNES PHYSIOLOGIQUES D'ÉLIMINATION DES SUBSTANCES ÉTRANGÈRES A L'ORGANISME AVEC LES PROCESSUS PATHOLOGIQUES.

Dans cette troisième partie de notre travail, nous nous proposons de démontrer :

1° que les phénomènes de transport des substances étrangères à l'organisme par les leucocytes permettent d'interpréter les réactions leucocytaires des infections et des intoxications ;

2° que la viciation, dans leurs processus physiologiques, de ces phénomènes de transport est la cause de nombreuses manifestations pathologiques.

I. — Réactions leucocytaires des intoxications et des infections.

Les réactions leucocytaires envisagées au point de vue de leur signification physiologique. — Nous avons montré que l'élimination des substances étrangères à l'organisme se traduit par de l'*hypoleucocytose* suivie d'*hyperleucocytose*.

L'hypoleucocytose est due à ce que certains globules blancs mis brusquement en présence des produits à éliminer les fixent et quittent le sang périphérique pour se rendre aux organes d'excrétion.

L'hyperleucocytose tient à ce que les globules, après avoir abandonné les produits dont ils étaient chargés, rentrent dans la circulation générale, accompagnés de globules néoformés mis en circulation ayant pour effet d'achever le travail d'élimination.

Il est remarquable de constater qu'on retrouve les mêmes

phénomènes de leucocytose au cours des intoxications et des infections. Dans ces cas, en effet, on admet généralement que la formule leucocytaire passe par les deux stades successifs d'hypoleucocytose et d'hyperleucocytose (Bezançon et Labbé, 1904). La succession de ces deux stades est même considérée comme la formule leucocytaire générale de l'état infectieux (Lœper, 1902).

On a interprété différemment l'hypoleucocytose observée au début de la plupart des infections humaines ou expérimentales. Après avoir pensé qu'il s'agissait d'une destruction brusque d'une partie des leucocytes (Löwit), on a supposé que la répartition de ces éléments dans les vaisseaux pouvait se trouver modifiée (Schultze), le nombre des globules restant invariable.

Nos recherches viennent confirmer les travaux de Metchnikoff, Werigo, Goldscheider et Jacob. Ces auteurs ont montré que la pénétration de substances nuisibles dans le sang est suivie d'une « véritable répulsion des leucocytes polynucléaires qui se réfugient dans les organes profonds[1] ».

Le stade d'hypoleucocytose peut échapper chez l'homme parce qu'on n'assiste qu'exceptionnellement aux premières manifestations des maladies infectieuses. Par contre, il a été nettement montré par Werigo (1892) dans l'infection pneumococcique et dans l'infection charbonneuse expérimentales. L'ingestion de culture microbienne est d'abord suivie d'une diminution du nombre des leucocytes dans les vaisseaux périphériques, diminution éphémère qui souvent passe inaperçue.

Il est bien certain que dans le cas où le stade d'hypoleucocytose n'a pas été signalé, cela tient à ce que l'examen du sang a été pratiqué trop tard, alors que l'hypoleucocytose avait déjà fait place à l'hyperleucocytose. En effet, les premiers stades de l'évolution d'une maladie infectieuse, correspondant à la période d'invasion pendant laquelle on pourrait constater l'hypoleucocytose, passent souvent inaperçus et, à notre connaissance, ne paraissent pas avoir été étudiés spécialement au point de vue leucocytaire.

1. Bezançon et Labbé (1904), p. 602.

Quant à l'hyperleucocytose, elle est bien connue dans toutes les intoxications et dans les infections banales ou spécifiques. On sait, par exemple, qu'il y a hyperleucocytose dans la plupart des maladies aiguës (septicémies, pneumonie, érysipèle, diphtérie, rhumatisme articulaire aigu, blennorragie, scarlatine, méningite cérébro-spinale, grippe, choléra, peste, charbon, morve, variole, etc.), des infections chroniques (tuberculose, syphilis), des intoxications (intoxications par le plomb, l'alcool, le mercure, la morphine, l'antipyrine, l'iodure de potassium, le salicylate de soude, la pilocarpine, la lécithine, etc.), des auto-intoxications (accès de goutte, myxœdème, asthme, affections hépatiques, etc.). Dans tous ces cas, le nombre des leucocytes varie, en moyenne, de 15 000 à 25 000 par millimètre cube. Dans certains cas exceptionnels, il peut atteindre le chiffre de 40 000 et même de 115 000 (Bezançon et Labbé).

Il est remarquable de constater la concordance absolue qui existe entre les résultats mentionnés ci-dessus, observés au cours des infections ou intoxications humaines, et les résultats expérimentaux publiés par Chatenay (1894) dans son travail sur les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales. En effet, chez le Cobaye, l'auteur a toujours observé de l'hyperleucocytose à la suite d'injections de toxines végétales (abrine et ricine), de toxines microbiennes (poison tétanique) et de toxine animale (venin de serpent).

Les hyperleucocytoses des intoxications et des maladies infectieuses, les hyperleucocytoses expérimentales obtenues par Chatenay sont identiques à celles que nous avons observées à la suite d'injections de solutions de carmin ammoniacal. Dans ces différents cas, les réactions leucocytaires évoluent suivant le même mécanisme, les mêmes interprétations leur sont applicables.

Il est facile de comprendre, en effet, que l'organisme se défend de la même manière, qu'il s'agisse d'éliminer expérimentalement une substance colorée ou l'un quelconque des poisons endogènes et exogènes susceptibles de l'intoxiquer. L'hypoleucocytose se manifeste donc pendant le

transport aux organes d'excrétion, des poisons ou toxines fixés par les leucocytes. L'hyperleucocytose correspond à une véritable mobilisation des globules blancs dans un but défensif : l'élimination des poisons amenés dans l'organisme ou formés sur place.

Il est classique de signaler qu'à côté de la majorité des infections marquées par une hyperleucocytose manifeste, on en range un petit nombre qui seraient caractérisées par de l'hypoleucocytose : la fièvre typhoïde, la malaria, par exemple.

Chantemesse (1899)[1] admet qu'à la période d'état, les réactions leucocytaires de la fièvre typhoïde sont caractérisées par une diminution du nombre des leucocytes. Cette hypoleucocytose est due bien certainement, comme toujours, à ce que, pendant toute la durée de la maladie, les globules blancs sont, au fur et à mesure de leur formation, chargés de toxines qu'ils conduisent vers les organes d'excrétion. La preuve en est dans l'augmentation rapide du nombre des leucocytes, qui se produit (sauf dans des cas graves) au moment de la convalescence. Contrairement à ce qui se passe dans les autres maladies infectieuses, dans la fièvre typhoïde, l'hyperleucocytose apparaît donc tardivement.

Les réactions leucocytaires envisagées au point de vue du pronostic. — Au point de vue pratique, les notions relatives au pronostic constituent le principal intérêt de la question de la leucocytose dans les maladies infectieuses.

En clinique, il est d'un usage courant d'admettre qu'une infection donnée aura une terminaison favorable si l'hyperleucocytose est précoce et persistante; on porte, au contraire, un pronostic défavorable lorsqu'il y a hypoleucocytose.

La fonction de transport des toxines par les leucocytes fournit une explication à cette manière d'interpréter les réactions leucocytaires.

Lorsque le chiffre des leucocytes demeure élevé, c'est que les organes globuligènes sont en hyperfonctionnement ; il existe en circulation de nombreux globules transporteurs et une quantité plus considérable de poisons se trouve éli-

1. D'après Bouchard et Brissaud. *Traité de médecine* (1899), p. 90, t. 2.

minée, l'organisme se défend d'autant mieux et d'autant plus rapidement contre la toxi-infection.

La question est cependant plus complexe et on a montré que, dans certaines intoxications et infections graves et rapides, l'intensité de l'hyperleucocytose était en rapport direct avec la gravité de la maladie. Il est bien évident que le nombre des globules blancs sera en relation avec la quantité de poison à éliminer; plus la virulence de l'infection sera grande et plus l'hyperleucocytose sera élevée. Il n'en reste pas moins vrai que l'augmentation très considérable des leucocytes sera une preuve que l'organisme se défend avec énergie, réserve faite pour les cas où la quantité de poison sera telle que les éléments transporteurs ne pourront plus suffire à leur tâche. Dans les infections graves caractérisées par de l'hypoleucocytose, l'examen hématologique viendra assombrir le pronostic parce qu'il traduira l'état de sidération des éléments leucocytaires ne pouvant plus débarrasser l'organisme des poisons qui le tuent.

II. — **Conséquences pathologiques de la viciation des phénomènes de transport leucocytaire.**

Normalement, les leucocytes chargés de produits d'élimination se rendent aux organes d'excrétion auxquels ils cèdent les produits qu'ils ont fixés.

Dans certains cas, que l'organisme soit sain ou malade, les processus physiologiques de transport peuvent être viciés. Dans un organisme normal, par exemple, la quantité de substances étrangères à éliminer peut être telle que les organes d'excrétion ne suffisent plus à leur tâche, les globules transporteurs devront alors trouver une voie d'élimination anormale. Il en sera de même, chez un malade, si les organes d'excrétion, le foie et les reins principalement sont lésés, en état d'hypofonctionnement par conséquent, ou si les néphrophagocytes sont en nombre insuffisant pour accumuler les poisons de l'économie. Dans ces cas, l'organisme tentera un dernier effort pour rejeter au dehors les globules transporteurs et les produits dont ils sont chargés.

L'expulsion des leucocytes peut se faire soit directement par la peau, soit indirectement par le tube digestif, les voies respiratoires et même peut-être encore par les muqueuses de certains autres organes (utérus, urèthre, etc.).

Enfin, les globules peuvent ne pas quitter l'organisme et aller s'accumuler dans certains tissus ou dans certaines cavités séreuses ou ils dégénèrent par des processus variés[1].

Toujours, les globules lèsent les organes touchés, d'abord mécaniquement et ensuite par l'apport de substances nuisibles qui se concentrent dans une région limitée de l'organisme. Naturellement, les organes lésés réagissent ; de là l'origine de nombreux accidents pathologiques, de certaines inflammations comme des dermatoses, stomatites, gastrites, entérites, bronchites ou autres localisations pleuro-pulmonaires, uréthrites, métrites, arthrites, etc.[2].

Nous n'avons pas l'intention d'étudier en détail ces diverses affections et de démontrer, pour chacune, le rôle que jouent les globules blancs dans leur étiologie ; notre but est seulement de faire comprendre combien la fonction de transport de ces éléments nous éclaire sur la genèse de nombreux états morbides et combien elle domine les différents processus de la pathologie générale.

Pour démontrer l'importance de ce rôle transporteur des globules dans les différents états pathologiques, après avoir exposé quelques considérations générales sur les diverses affections dont nous venons de parler (et que nous n'avons citées qu'à titre d'exemple), nous étudierons spécialement l'action des leucocytes dans la pathogénie des dermatoses.

a) CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES INFLAMMATIONS

Normalement, un petit nombre de globules sanguins émigrent au travers de la muqueuse du tube digestif. Ce fait,

1. Comme nous le verrons plus loin, SABOURAUD (1904) a donné le nom d'*exocytose* à l'excrétion des leucocytes au niveau des lésions psoriasiques. FEUILLIÉ (1909), qui a étudié le même phénomène dans divers organes, l'appelle *leucexose* ou *exoleucose*.

2. A notre connaissance, *cette manière de concevoir diverses inflammations n'a pas encore été envisagée.*

primitivement aperçu par Stöhr (1884), Cantacuzène (1894) et Renaut (1897), est décrit dans divers traités classiques.

Prenant et Bouin (1904) disent que « des amibocytes, emportant des produits de déchet de l'organisme[1] » les éliminent « tout le long du tube digestif, au niveau de l'amygdale, de l'œsophage, des follicules clos de l'intestin, etc. ».

Dans certains cas, l'exagération du processus physiologique de passage des leucocytes à travers la muqueuse des voies digestives occasionne des inflammations diverses.

Lorsque l'organisme est intoxiqué par un sel de mercure, par exemple, le poison s'élimine par la muqueuse buccale et produit une stomatite qui est la résultante du passage des globules chargés de sel mercuriel et de la réaction immédiate et consécutive de la muqueuse. Les accidents gastro-intestinaux, gastralgie, vomissements, diarrhées, etc., observés même dans les cas où le mercure n'a pas été mis en contact direct avec les muqueuses gastriques et intestinales, n'ont certainement pas d'autres causes qu'une excrétion leucocytaire de la substance toxique au niveau des voies digestives.

La diarrhée est un phénomène fréquent au cours des intoxications et des auto-intoxications. L'entérite urémique n'est ainsi qu'une simple réaction de l'intestin provoquée par le passage, au niveau de la muqueuse intestinale, des poisons qui normalement sont éliminés par le rein. Rilliet et Barthez, Triboulet et Ribadeau-Dumas[2] estiment que les crises diarrhéiques de la pneumonie, de la rougeole, de la scarlatine, de la diphtérie, etc., sont « dues souvent au départ par l'intestin des matières morbides que contient le sang et dont l'existence cause la souffrance de l'organisme ».

Les diarrhées toxiques et auto-toxiques représentent avant tout, comme on le sait, des processus de défense de l'organisme facilement explicables par les propriétés éliminatrices des leucocytes, car ces diarrhées sont dues à une réaction de la muqueuse provoquée par le passage des globules

1. Pour ces auteurs, les produits de déchet considérés sont des substances solides « inertes ou nocives, englobées par les amibocytes » et qui sont « excrétées » par le tube digestif. On sait que nous étendons ce phénomène de « phagocytose éliminatrice » aux substances liquides.

2. D'après Grasset (1911).

excréteurs. Nous croyons aussi qu'un grand nombre de gastropathies n'ont pas d'autres causes. Il est même probable que l'ulcère de l'estomac, dont la pathogénie reste si obscure, est primitivement causé par l'arrivée de leucocytes détruisant, dans une région circonscrite, la muqueuse gastrique dont la régénération est peu active et tardive[1].

Indépendamment du tube digestif, les globules s'éliminent aussi, quoique plus rarement, par l'appareil respiratoire. On sait, par exemple, qu'il existe des bronchites et des broncho-pneumonies toxiques. L'apoplexie pulmonaire et la broncho-pneumonie s'observent dans l'empoisonnement par la cantharide; la gangrène pulmonaire a été notée dans l'ergotisme (Rayer, 1895)[2]; le coryza et la bronchite, l'œdème pulmonaire sont des accidents bien connus de la médication iodurée. Dans tous ces cas, il doit y avoir bien certainement insuffisance de l'élimination rénale ou hépatique; les leucocytes, chargés de produits toxiques, choisissent alors l'appareil broncho-pulmonaire comme nouvelle voie d'élimination. Il paraît tout indiqué d'interpréter de façon semblable les coryzas à répétition des arthritiques; il se produit au niveau de la muqueuse nasale des décharges de poisons apportés par les leucocytes qui se retrouvent en grande quantité, comme on le sait, dans les mucosités rejetées par les malades. Ce rejet des leucocytes chargés de poisons libère momentanément l'organisme des substances toxiques qu'il fabrique continuellement et de façon exagérée. C'est, du reste, un fait d'observation courante que la santé générale de l'arthritique n'est jamais meilleure qu'après un violent coryza.

Il est probable que le passage des leucocytes se fait également au niveau de la muqueuse de l'urèthre chez l'homme et de la muqueuse utérine chez la femme. Il est possible que ce soit, là, la cause de ces nombreux cas d'uré-

1. Nous avons connu une malade atteinte d'un ulcère de l'estomac qui, trente-huit jours après avoir cessé un long traitement consistant en l'ingestion de pilules de bleu méthylène, présentait encore des vomissements très nettement colorés en bleu. On peut croire que les leucocytes chargés du colorant emmagasiné dans les néphrophagocytes s'éliminaient, au moment des vomissements, par la muqueuse stomacale, probablement de préférence dans la région ulcérée.

2. Voir Bouchard (1895), t. 1, p. 924.

thrites et de métrites chroniques si difficilement modifiables par le traitement.

De la voie d'excrétion suivie par les leucocytes. — Chez les différents individus, la voie d'excrétion suivie par les globules est une voie prédestinée : c'est la région de moindre résistance. Cet état de moindre résistance peut être dû :

1° *A une prédisposition individuelle héréditaire ou acquise.* — Chez les uns, c'est l'appareil broncho-pulmonaire qui sera toujours lésé ; chez les autres, ce sera le tractus gastro-intestinal ; chez d'autres encore, ce sera la peau. Cet état idiosyncrasique est bien connu au point de vue clinique : il s'agit là d'une individualité morbide apportée par chaque individu en naissant ou modifiée de diverses façons pendant le cours de l'existence. C'est aux points prédisposés que les globules viendront remplir leur rôle excréteur.

2° *A une cause passagère.* — De nombreuses causes peuvent créer le « locus minoris resistentiæ ». « Une mauvaise hygiène alimentaire met l'estomac ou l'intestin en état de moindre résistance ; l'alcoolisme frappe le foie ; les surmenages ou les émotions violentes, le système nerveux[1]. » Le froid a une influence manifeste sur la localisation des processus morbides, surtout chez l'arthritique ; les coryzas ou les angines consécutives à de simples refroidissements, même localisés, sont, chez lui, très fréquents. Tout le monde connaît également le rôle du traumatisme articulaire chez les rhumatisants. Les infections microbiennes ont une action prédisposante identique.

Ces différentes causes, dont nous ne citons que les principales, amoindrissent dans leur résistance les tissus et les organes, qui se laissent ensuite envahir par les leucocytes transporteurs de poisons. Ces tissus et ces organes prédisposés constituent même de véritables voies d'appel pour les globules blancs. La pneumonie traumatique, certaines arthrites, peuvent être interprétées de cette façon. On peut même se demander si l'entéro-colite secondaire à une poussée d'entérite aiguë n'est pas susceptible de recevoir

1. Brocq (1907), t. I, p. 8.

une explication analogue. En effet, l'intestin, une fois lésé, devient un organe d'appel pour les leucocytes qui établissent à ce niveau une voie d'élimination nouvelle. La cause première de l'entérite chronique serait alors l'excrétion de poisons par la voie de la muqueuse intestinale.

Variations des voies d'excrétion des leucocytes. — Les voies d'excrétion suivies par les leucocytes peuvent se remplacer successivement, car les globules, après avoir suivi un premier chemin, peuvent passer ensuite par un autre. Envisagé en lui-même, ce fait constitue véritablement un phénomène de révulsion spontanée. « Un catarrhe bronchique guérit sous l'influence d'un flux intestinal, un érysipèle fait disparaître une ophtalmie, l'invasion d'une pneumonie, d'une entérite, au milieu d'une rougeole ou d'une scarlatine, entrave ou suspend même la marche de l'éruption. L'apparition d'un phlegmon fait disparaître un eczéma ancien. » Ces faits cliniques, rappelés il y a une trentaine d'années par Raynaud (1882), s'expliquent fort bien par l'alternance des voies d'excrétion leucocytaire. La guérison spontanée de la blennorragie (Noguès, 1907) au cours d'une affection intercurrente, pneumonie ou angine, peut s'expliquer de la même manière[1].

Il en est de même de nombreuses réactions observées dans l'arthritisme, état diathésique très vraisemblablement auto-toxique. Les différentes périodes de la vie de l'arthritique sont, au point de vue qui nous occupe, des plus intéressantes à considérer. « L'arthritique issu d'arthritique », dit Brocq, « aura pendant la première enfance un eczéma plus ou moins suintant; dans la seconde enfance, l'eczéma sera remplacé par des troubles viscéraux (manifestations

1. C'est justement ce fait de la guérison spontanée d'une blennorragie au cours d'une pyrexie aiguë signalé par Noguès qui nous incite à penser que certaines affections chroniques comme des uréthrites et des métrites doivent être dues à la réaction des muqueuses causée par le passage des leucocytes. L'infection aiguë ayant créé la voie de moindre résistance, les globules continuant à s'éliminer au même endroit, sont la cause de l'infection chronique. En ce qui concerne les rétrécissements consécutifs aux uréthrites, peut-être sont-ils dus au tissu conjonctif s'édifiant aux dépens des leucocytes arrêtés dans le tissu sous-muqueux.

congestives de la muqueuse naso-pharyngée, végétations adénoïdes, accès de rhume, bronchite spasmodique, accès de gastro-entérite, engelures, etc.). Adolescent, il aura des céphalées, des crises de mélancolie ; l'acné et la séborrhée feront leur apparition. Jeune homme, il aura de l'asthme vrai, de la neurasthénie et la séborrhée commencera son œuvre de dépilation. A l'âge adulte, ces manifestations diverses cessent et sont remplacées par des crises viscérales, migraines, névralgies, dyspepsies, coliques hépatiques ou néphrétiques, crises de rhumatisme ou de goutte. Vieillard, il aura les diverses manifestations de l'artério-sclérose confirmée ou il présentera l'une des grandes maladies prurigineuses de la vieillesse. »

Ces différentes réactions, si bien mises en lumière par Brocq, sont dues vraisemblablement à des éliminations leucocytaires. Les globules chargés des produits nocifs seront appelés tantôt aux bronches, tantôt à l'intestin, tantôt à la peau, suivant la détermination de la moindre résistance variable avec l'individu, l'âge et le moment.

On peut expliquer de la même façon les métastases qui consistent dans « le déplacement des manifestations locales d'une même diathèse » (Raynaud). La bronchite capillaire qui fait suite à la goutte, le rhumatisme cérébral qui succède brusquement au rhumatisme articulaire, les accès de goutte articulaire ou viscérale alternant avec de l'eczéma, du psoriasis, de l'urticaire ou du prurigo, voilà des faits cliniques qui s'expliquent aisément par l'alternance des voies d'élimination leucocytaire. Dans ces cas, les leucocytes transporteurs abandonnent la voie d'excrétion normale ou anormale qu'ils suivaient en premier lieu pour en prendre une nouvelle.

Création des voies d'élimination. — Dans un but thérapeutique, on pratique quelquefois la révulsion pour diminuer l'inflammation d'une région.

La révulsion ou dérivation, dit Richaud (1908), est une médication qui « tend à supprimer un état morbide siégeant en un point, en créant ailleurs un état morbide ayant un caractère de suppléance ».

Autrefois, les médecins produisaient la révulsion en créant artificiellement des voies de dérivation à l'aide de sétons, de caustiques chimiques (cautères), de brûlures artificielles (moxas), etc. Ils obtenaient ainsi, par différents procédés, des suppurations qu'on entretenait quelquefois pendant toute l'existence et dont le but était de détourner les « humeurs » de l'organisme.

Aujourd'hui, les agents thérapeutiques employés pour obtenir la révulsion sont nombreux et très divers [1].

Quels que soient les procédés anciens ou nouveaux utilisés pour obtenir la révulsion, ses bons effets sont, sans nul doute, attribuables à la modification apportée dans la répartition des leucocytes chargés de poisons. Ces éléments sont en surnombre chez les intoxiqués (terme pris dans son acception la plus générale) et par conséquent chez les diathésiques. Si on modifie la répartition des leucocytes plus ou moins localisés dans divers tissus ou organes, il est certain que l'inflammation qu'ils causaient régressera et pourra disparaître complètement. Ainsi les intoxiqués, les diathésiques par conséquent, pourront trouver grand bénéfice à la création d'une voie d'excrétion artificielle susceptible de rejeter rapidement et directement au dehors les globules chargés de produits nocifs.

Pour expliquer les bons effets de la révulsion, nous pouvons adopter l'opinion d'Arnozan (1903). « Il est logique, dit-il, de croire que les phagocytes chargés de débris de microbes ou de toxines seront éliminés électivement et amenés aux plaies artificielles ou aux foyers de suppuration et que l'organisme sera ainsi débarrassé de leur présence dangereuse. »

De plus, Carles pense qu'on peut « avoir recours à une

1. Richaud distingue :

1° Les agents ou moyens mécaniques : ventouses sèches, ventouses scarifiées, saignée ;

2° Les agents physiques : le froid ou la chaleur (pointes de feu, air chaud, compresses chaudes, etc.) ;

3° Les agents médicamenteux : les rubéfiants (essence de térébenthine, chloroforme, iode), les vésiculants (tartre stibié, résine de thapsia) et les vésicants (ammoniaque, huile de croton, gomme-résine d'euphorbe, cantharides).

sorte de saignée leucocytaire pour débarrasser l'organisme de tous les poisons absorbés par les globules blancs ». C'est ainsi qu'il a été conduit à attribuer un rôle curateur aux abcès dits de fixation (Fochier, 1891). Et, de fait, Carles (1902) a constaté expérimentalement que certains poisons (arsenic, curare, mercure) introduits dans l'organisme sont apportés par les leucocytes qui se concentrent dans ces abcès.

Nous croyons que les abcès de fixation sont curateurs pour trois raisons : la première, c'est qu'ils provoquent l'apparition de nombreux leucocytes éliminateurs qui fixent les poisons de l'organisme comme les substances injectées ; la deuxième, c'est qu'ils créent par leur présence une nouvelle voie de moindre résistance, un véritable centre d'appel pour les globules qui abandonnent alors les points primitivement attaqués par eux ; la troisième, c'est que, lors de l'ouverture de l'abcès, les substances nocives sont directement rejetées au dehors avec les leucocytes en soulageant d'autant les organes d'excrétion. Quant à la saignée employée si fréquemment par les anciens médecins et qu'on utilise encore aujourd'hui dans quelques cas d'intoxication (urémie, éclampsie, etc.), elle doit certainement son influence favorable à la soustraction d'un sang d'autant plus riche en leucocytes chargés de produits toxiques que l'intoxication est plus grande[1].

Dans un grand nombre d'états pathologiques (intoxications diverses), on retire un grand bénéfice de l'emploi de laxatifs ou de purgatifs. L'action thérapeutique de ces médicaments est due certainement à ce que les leucocytes, appelés au niveau de la muqueuse intestinale, sont excrétés là avec les produits nocifs qu'ils transportent.

Symptômes, formes et complications des maladies infectieuses. — Pour montrer le rôle joué par les leucocytes trans-

1. On sait que dans les affections citées, le sérum sanguin est hypertoxique. Cet état n'est pas dû à la présence de poisons dans le plasma (les substances étrangères à l'organisme sont, en effet, toujours fixées par les leucocytes). Si le sérum contient des substances toxiques, ce fait est attribuable à ce que, pendant la coagulation du sang, les leucocytes en voie de cytolyse abandonnent les produits dont ils étaient chargés.

porteurs dans le mécanisme d'apparition de certains symptômes des maladies infectieuses, la variation des formes cliniques de ces maladies et la diversité de leurs complications, à titre d'exemple, nous étudierons seulement un type : la scarlatine.

La scarlatine est causée par un agent banal ou peut-être spécifique siégeant, semble-t-il, sur les muqueuses pharyngée et nasale, ainsi que l'indique l'inflammation primordiale de ces régions.

Dans la scarlatine, comme dans la diphtérie (où le bacille spécifique siège aussi sur la muqueuse pharyngée), les poisons microbiens seuls passent dans l'économie. Les leucocytes en surnombre (Sacquépée, 1902) se chargent alors des toxines qui, pendant les périodes d'invasion et d'état, s'éliminent plus ou moins rapidement et plus ou moins complètement par le foie et les reins et s'accumulent aussi dans les néphrophagocytes. Dans les cas habituels, lorsque ces éléments ne peuvent plus absorber les produits à éliminer, les globules chargés des substances nocives fixées tentent de passer directement à l'extérieur par la peau. Nous expliquerons plus loin comment les réactions épidermiques s'opposent au passage des leucocytes ; bornons-nous seulement à remarquer ici que les capillaires sanguins se dilatent (ce qui correspond à l'apparition de l'exanthème), puis que les globules blancs quittent ces vaisseaux par diapédèse pour passer dans le derme en quantité plus ou moins grande et infiltrer alors cette région des téguments.

A l'action irritante causée par les leucocytes, nous verrons que l'épiderme réagit par hyperplasie et hyperfonctionnement. Il en résulte une desquamation exagérée.

L'éruption (érythème et desquamation) considérée cliniquement comme un symptôme est donc la conséquence d'un des derniers modes de réaction de l'organisme vis-à-vis de l'infection.

Les différentes formes anormales de la scarlatine s'expliquent ainsi :

Lorsque les organes d'excrétion suffisent à éliminer les toxines, l'éruption ne se produit pas, la scarlatine est alors

représentée, comme on le constate chez certains sujets en cas d'épidémie, par une simple angine.

Si la vaso-dilatation est peu marquée, le passage des leucocytes est retardé, il s'effectue lentement et la réaction épidermique aboutit à une desquamation seule visible (forme fruste).

Lorsque, dans certains cas rares, les leucocytes parviennent à vaincre la résistance épidermique et à traverser les téguments, ils engendrent des vésicules analogues à celle de la varicelle.

Quand l'éruption ne se produit pas ou lorsqu'elle est brusquement arrêtée, on observe des formes graves résultant de ce que les globules avec les produits fixés restent en circulation.

La croyance populaire qu'une scarlatine est en bonne voie lorsque l'éruption est normale trouve ici sa justification, tout comme la prévention contre le refroidissement qui, en amenant la vaso-constriction des capillaires périphériques et en mettant l'appareil pulmonaire en état de moindre résistance, risquerait de créer une nouvelle voie de dérivation pour les leucocytes en surnombre et ferait, en provoquant l'inflammation des voies respiratoires, disparaître l'éruption cutanée (« éruption rentrée »).

Après l'exanthème ou sans que celui-ci se soit produit, ou encore tardivement parce que les néphrophagocytes abandonnent les produits accumulés, les globules éliminateurs peuvent se diriger vers divers organes qu'ils lèsent, causant ainsi les complications possibles de la scarlatine (broncho-pneumonie, rhumatisme, arthrites, endocardite, péricardite, myocardite, néphrite, etc.).

Dans toutes les maladies infectieuses, on peut trouver sensiblement les mêmes complications. Pour nous, ces complications, dans de très nombreux cas, sont attribuables à un transport de toxines par les leucocytes. Ainsi s'expliqueraient l'exanthème de la grippe, la forme exanthématique de la fièvre typhoïde, la broncho-peumonie de la rougeole, etc.

Les arthrites survenant à la suite de scarlatine, de pneu-

monie, de blennorragie et surtout celles produites après injection curative de tuberculine sont susceptibles de recevoir la même interprétation.

En ce qui concerne les arthrites et les inflammations des diverses séreuses (plèvre, vaginale, péricarde, etc.), il est classique de les considérer comme dues à l'action directe d'éléments microbiens. Nous croyons que si, quelquefois, ces derniers sont susceptibles de passer dans les séreuses, les leucocytes excréteurs jouent un plus grand rôle qu'eux dans la pathogénie de l'inflammation de ces formations. En effet, il est souvent difficile de retrouver, dans les liquides de ponction, des microbes en assez grande quantité pour expliquer les réactions considérables produites; mais on y retrouve toujours des globules à tous les stades de dégénérescence; aussi nous croyons que, dans de nombreux cas, les affections considérées sont produites par des leucocytes chargés de produits toxiques. L'exemple que nous citons d'arthrites consécutives à des injections de tuberculine appuie notre manière de voir.

Il est probable qu'une partie du liquide renfermé dans les cavités séreuses est due sinon en totalité, du moins en grande partie, à la dégénérescence des leucocytes éliminateurs. Feuillié (1909) croit, de même, que les œdèmes sont produits par leucolyse.

b) DERMATOSES

Pathogénie générale des dermatoses. — Le terme de dermatose s'applique à toutes les altérations de la peau.

Les dermatoses sont constituées par des lésions qu'on décrit habituellement sous le nom de lésions élémentaires primitives ou secondaires : érythème, œdème, hémorragie, papule, tubercule, gomme, vésicule, bulle, pustule, squames, croûtes, etc.

Indépendamment des troubles fonctionnels du système nerveux cutané et des agents traumatiques (physiques,

chimiques ou mécaniques)[1], les facteurs étiologiques des dermatoses sont :

1° *Des parasites* (*animaux, végétaux ou microbiens*);

2° *Des poisons d'origines diverses* (*alimentaires, médicamenteux, auto-toxiques, etc.*).

Ce sont les processus intimes des altérations de la peau dues à ces deux sortes de causes primordiales que nous croyons pouvoir expliquer, comme nous l'avons déjà fait brièvement comprendre, par le rôle éliminateur des leucocytes.

Nous considérons deux cas : ou bien les téguments sont parasités ou ils ne le sont pas. Dans le premier cas, la lésion est due à l'action du parasite et surtout à celle des globules blancs attirés là par la présence de l'agent parasitaire. La lésion résulte d'une réaction cutanée, d'une dégénérescence épidermique ou des deux à la fois[2].

Lorsqu'il n'y a pas de parasite (par exemple, dans les cas d'intoxication alimentaire ou médicamenteuse), les globules ayant fixé les produits à éliminer tentent de les excréter directement au dehors en traversant la peau. Alors, ou bien les téguments, par leur réaction, s'opposent avec succès à leur passage et la lésion résulte seulement de cette réaction ; ou bien la résistance des téguments est vaincue par les globules qui les traversent en lésant le derme et l'épiderme. La lésion est engendrée alors par la réaction ou la dégénérescence des téguments.

1. Ces agents agissent très souvent dans la pathogénie des dermatoses, non pas comme causes primordiales, mais comme agents favorisants. Nous l'expliquerons plus loin.

2. On sait, en effet, et c'est là une loi biologique générale, que toute cellule réagit à l'action des agents irritants. C'est précisément l'aptitude que possèdent les corps vivants à réagir par des manifestations objectives aux diverses excitations, qui constitue *la sensibilité*.

Suivant l'intensité de l'action irritante et la rapidité d'action des agents excitants, les résultats obtenus sont différents. Si l'action est lente et modérée, la cellule réagit par des processus spécifiques. Ainsi, une cellule musculaire irritée (quelle que soit la nature de l'agent irritant) réagira toujours par une contraction; une cellule glandulaire réagira toujours, de même, par des manifestations d'hyperactivité. Si l'agent irritant est mis brusquement en contact avec des éléments vivants, ou si l'action de l'irritant est trop intense, les cellules meurent; elles présentent alors, au microscope, des images de dégénérescence.

Que les leucocytes chargés de corps à éliminer soient excrétés ou non par la peau, ils sont donc, dans les deux cas, des agents responsables des dermatoses que nous étudions.

Lorsqu'on ne connaît pas de parasite à des lésions bien définies (le psoriasis, par exemple)[1], ces lésions peuvent être attribuées uniquement, comme dans les cas d'intoxication, au passage des globules. Dans ce cas, la seule différence avec les dermatoses d'origine médicamenteuse, provient de ce que l'on ne connaît pas la nature du produit transporté par les leucocytes. Mais sans nul doute, ceux-ci sont chargés de substances nocives à éliminer. On sait, en effet, depuis les travaux de Colombini (1897), de Bulkley (1899), etc., qu'au cours des dermatoses, les urines sont peu riches en matières extractives et que leur toxicité est moins grande qu'à l'état normal. Il semble donc que les produits destinés à être éliminés normalement par les organes d'excrétion soient fixés par des leucocytes en surnombre (leucocytose des dermatoses) et soient directement éliminés avec les produits dont ils sont chargés. Cette élimination se fait par une voie ou par une autre, très généralement par la peau.

On comprend donc ainsi qu'au point de vue biologique, un grand nombre de dermatoses (celles qui ne sont pas parasitaires) ne soient pas des maladies, mais des réactions bienfaisantes.

L'action du passage des globules comme seule cause des lésions cutanées nous paraît bien démontrée par les deux faits suivants. Il est de notion courante que certaines der-

1. C'est en cherchant des parasites dans les lésions psoriasiques que l'idée de préparer ce travail nous est venue, car dans plusieurs cas de psoriasis étudiés à divers stades de développement, nous avons essayé, mais en vain, de mettre en évidence l'existence de parasites en usant de tous les procédés perfectionnés dont la technique histologique moderne dispose, notamment en utilisant les méthodes employées pour la recherche du Tréponème de la syphilis. Mais nous avons constaté, sur des préparations histologiques, que les lésions sont dues uniquement à des abcès leucocytaires qui sont rejetés au dehors avec des débris de la couche cornée. Connaissant les travaux sur le rôle des globules excréteurs des Invertébrés, nous avons pensé que les leucocytes des Vertébrés possédaient peut-être la même fonction. Si oui, ils devaient éliminer les couleurs comme tous les produits étrangers introduits dans l'organisme. L'expérience, comme on le sait, a vérifié nos prévisions.

matoses disparaissent au cours d'affections aiguës intercurrentes et que, quelque temps avant la mort, les lésions cutanées s'atténuent en même temps que les infiltrations cellulaires disparaissent (Pellier, 1908). Dans le cas des affections aiguës intercurrentes, il est facile de comprendre que les globules quittent les téguments pour se diriger vers les régions du corps qui sont lésées. Quant à l'atténuation des dermatoses à la période agonique, elle s'explique facilement par ce fait que les organes lymphoïdes cessent de fonctionner quelque temps avant la mort; les globules devenant alors plus rares, les lésions cutanées s'éteignent.

Passage des leucocytes, a l'état physiologique et a l'état pathologique, a travers les téguments. — Lorsque les téguments sont parasités, les leucocytes sont attirés vers l'endroit où siège l'hôte, soit pour jouer un rôle phagocytaire, soit pour se charger de ses produits de déchet et les éliminer de façon à les empêcher de s'accumuler dans l'organisme.

Lorsque les téguments ne sont pas parasités, l'élimination des leucocytes par la peau a simplement la signification d'un phénomène d'excrétion directe.

Le passage des leucocytes à travers les téguments est un fait connu, mais, à notre avis, on ne lui a pas jusqu'alors attribué l'importance physiologique qu'il convient. C'est un phénomène général, constaté chez les Invertébrés et chez les Vertébrés.

Dans le groupe des Invertébrés, on sait que les Astéries (Durham, Chapeaux, Cuénot) fournissent le plus bel exemple de « phagocytose éliminatrice des produits d'excrétion ». Cette fonction phagocytaire est connue aussi chez les Oligochètes (Cuénot), les Polychètes (Racovitza), les Hirudinées (Graf), les Sipunculiens (Cuénot), les Holothuries (Schultz)[1].

De Bruyne (1896) a également reconnu, chez les Mollusques, que « l'épithélium tégumentaire peut être envahi par des leucocytes (dont certains sont chargés de produits pha-

1. D'après Cuénot (1904).

gocytés) isolés ou groupés qui se frayent une voie, soit par écartement, soit par érosion ». L'auteur pense aussi que ce phénomène « a pour but d'épurer les tissus et se réduit à une excrétion » ; il a même constaté que chez une Anodonte, ayant séjourné dans une solution de bleu de méthylène, les globules chargés du réactif colorant perçaient l'épithélium tégumentaire.

Des faits analogues ont déjà été constatés en ce qui concerne les phénomènes de phagocytose.

Mercier[1] a reconnu que chez des Mollusques auxquels il avait injecté de la poudre de carmin, les leucocytes, après s'être emparés de ce produit, traversaient les téguments, dans diverses régions du corps, pour former de petits abcès extérieurs.

Chez les Vertébrés, Peremeschko (1880) a vu ramper des leucocytes engagés dans les espaces intercellulaires de l'épiderme des larves de Triton. Chez les Mammifères, divers auteurs semblent d'accord pour considérer comme normal le passage des globules blancs à travers la peau. Duval (1897), Renaut (1897), Darier (1900), etc., l'ont constaté chez l'Homme.

En résumé, le passage des leucocytes à travers les téguments est un phénomène physiologique général qui semble devoir être interprété comme un phénomène d'excrétion.

Si, dans certains cas, le rejet des globules prend une plus grande importance et si les éléments transportent des produits très toxiques, l'épiderme lésé présente des processus variés de réactions et de dégénérescences que nous étudierons plus loin, occasionnant ainsi les diverses lésions cliniques des dermatoses.

A notre connaissance, le passage exagéré des leucocytes à travers la peau engendrant un état pathologique n'a été observé que par un seul auteur. Sabouraud (1904) a, en effet, depuis longtemps reconnu le phénomène qu'il appelle « exocytose » et qu'il définit « une émigration, au travers de toute l'épaisseur de l'épiderme, des leucocytes qui

1. Communication verbale.

viennent s'effuser hors de la peau, à sa surface, au niveau de la couche cornée ».

Causes du passage des leucocytes a travers les téguments. — Le passage des leucocytes à travers les téguments est dû :

1° *à une hyperleucocytose;*

2° *à ce que la peau est l'endroit de moindre résistance de l'organisme.*

1° On sait que les intoxications et infections endogènes ou exogènes s'accompagnent généralement d'une hyperleucocytose marquée. Lorsque le nombre des globules transportant les produits de déchet est trop considérable et qu'en raison de leur quantité ou de leur qualité, les organes d'excrétion ouverts et les néphrophagocytes ne peuvent plus s'en emparer, les leucocytes chargés de substances nuisibles sont rejetés directement au dehors par la peau. Dans les dermatoses, puisque les leucocytes transportent des substances toxiques, il y a donc toujours hyperleucocytose, comme la théorie le fait prévoir et comme le démontrent les recherches hématologiques effectuées au cours des affections cutanées (Bezançon et Labbé, 1904; Grasset, 1910). L'hyperleucocytose peut cependant ne pas toujours être perceptible parce qu'elle peut être périodique et correspondre aux poussées de leucocytes à la peau.

On peut enfin comprendre, à la rigueur, qu'exceptionnellement, il existe des dermatoses sans hyperleucocytose. Si les organes d'excrétion ouverts ou clos sont en état d'hypofonctionnement, les leucocytes en nombre normal qui, physiologiquement, doivent se rendre à ces organes peuvent encore, dans ce cas, être excrétés par la peau.

2° Les globules susceptibles d'être éliminés par de nombreuses voies sont rejetés par la peau lorsqu'elle représente l'organe de moindre résistance. Cet état de moindre résistance peut être dû :

a) *à une prédisposition individuelle héréditaire* tenant à la race (acné, séborrhée, psoriasis), à la famille (ichtyose,

eczéma, herpès), *ou acquise* constituant alors l'état idiosyncrasique.

b) à une cause passagère. Les agents mécaniques, physiques ou chimiques déterminent, sur la peau, une action irritante susceptible de causer une lésion cutanée. Ce fait s'explique de deux façons. La lésion cutanée peut être provoquée directement par la réaction qu'opposent les cellules épidermiques à l'agent irritant. La chaleur, le froid, les acides, les caustiques, les rayons X, etc., engendrent des dermatoses. Mais on peut comprendre aussi que l'action des agents externes a pour effet simplement de créer une zone de moindre résistance et même de former un centre d'appel pour les leucocytes excréteurs. Ainsi s'expliquent les éruptions artificielles et la plupart des dermatoses professionnelles, notamment l'eczéma. Ce qui prouve bien que les agents irritants agissant sur de nombreux individus ne sont pas l'unique cause de la dermatose, c'est que certains d'entre eux seuls présentent des lésions cutanées. A notre avis, ce sont ceux qui ont déjà une hyperleucocytose témoin d'une intoxication ou d'une infection (et non ceux dont les téguments sont plus sensibles, car les dermatoses peuvent apparaître chez d'anciens ouvriers jusqu'alors indemnes et aussi ceux dont les leucocytes en nombre normal sont détournés de leur cours physiologique par l'intensité de l'action irritative.

Causes d'altération des téguments au passage des leucocytes. — Les leucocytes chargés de substances à éliminer s'efforçant de traverser les téguments peuvent être arrêtés par une réaction des tissus ou vaincre cette dernière. Dans ce second cas, ils traversent le derme et l'épiderme pour être rejetés au dehors. Que les leucocytes traversent ou non les téguments, il s'ensuit toujours une réaction dermo-épidermique que nous étudierons plus loin.

Pendant la traversée de la peau, les globules peuvent s'altérer et présenter diverses formes de dégénérescence.

Les leucocytes lèsent les téguments pendant leur traversée par une double action mécanique et toxique. En effet, on comprend que les globules, passant en grand

nombre dans une portion limitée des téguments, détruisent les connexions des cellules en brisant les filaments unissants. Cet isolement plus ou moins complet des cellules les place donc dans un état physiologique anormal et peut entraîner leur mort.

Les globules, en accumulant des produits toxiques en certains points de la peau, sont susceptibles également de provoquer des altérations passagères des cellules ou de causer leur nécrose, car les produits les moins toxiques que les leucocytes transportent sont les déchets de l'activité cellulaire, produits nuisibles aux cellules épidermiques comme à toutes les cellules de l'organisme.

Dans tous les cas de nécrose, les processus de dégénérescence des cellules sont variables.

Pendant et après le passage des leucocytes, les téguments présentent des phénomènes de cicatrisation.

Nature des produits éliminés par les leucocytes. — Les produits transportés par les leucocytes sont très divers. Ce sont :

1° Des corps introduits dans l'économie, quelle que soit la voie de pénétration, soit accidentellement, soit dans un but alimentaire (généralement des produits fermentés) ou thérapeutique (antipyrine, arsenic, copahu, bromures, iodures, mercure, etc.). Dans cette dernière classe, on peut ranger les toxines et les sérums, qui produisent souvent des réactions cutanées diverses (érythèmes consécutifs aux injections de tuberculine, de sérum antidiphtérique, de sérum antitétanique, etc.).

2° Des cyto-toxines résultant, comme leur nom l'indique, de l'activité des organes et provenant soit de l'individu (dermatoses auto-toxiques), soit du fœtus ou du placenta chez la femme enceinte (herpes gestationis), soit de formations pathologiques (néoplasmes, etc.).

3° Des toxines engendrées par des parasites, à quelque ordre qu'ils appartiennent et quel que soit leur siège. Ainsi les ectoparasites (bacille de la diphtérie, par exemple), tout en demeurant localisés en un point limité

de l'organisme, donnent des produits toxiques qui passent seuls dans le sang, vont impressionner les organes et produire les manifestations cliniques habituelles et les complications de la maladie. Sans nul doute, ce sont les globules (comme en témoigne la formule leucocytaire de cette maladie) qui transportent les toxines, causant, avec les produits dont ils sont chargés, des lésions viscérales ou tégumentaires.

Mode de réaction des téguments. — A l'action des agents irritants (parasites, leucocytes chargés de substances nocives, etc.), les téguments réagissent de diverses manières en produisant des lésions appréciables cliniquement et dites lésions élémentaires de la peau.

Les processus de réaction et de dégénérescence des téguments diffèrent suivant la nature du corps vulnérant, la quantité de substance à éliminer, la susceptibilité cutanée (prédisposition héréditaire ou acquise) et la durée de l'élimination (dermatoses aiguës ou chroniques).

Le même poison (arsenic, mercure) peut réaliser des manifestations cutanées très diverses : érythèmes scarlatiniformes, éruptions bulleuses, kératodermies, mélanoses (Mracek, 1905). L'iodure de potassium peut provoquer des lésions identiques à celles de la dermatite de Dühring. L'eczéma présente souvent à considérer toute une série de lésions élémentaires : érythèmes, vésicules, squames, croûtes, etc. [1].

Des corps différents peuvent aussi produire les mêmes types de lésions, car, en somme, la peau manifeste seulement des réactions par un petit nombre de processus. C'est ainsi qu'une même variété d'érythème peut être provoquée par des substances très diverses : quinine, antipyrine, balsamiques, iodures, bromures, etc. Il en est de même de l'urticaire, de certaines éruptions bulleuses, etc.

1. Brocq (1904) rapporte « qu'une seule et même cause morbide, agissant sur plusieurs sujets, peut provoquer des éruptions éminemment dissemblables suivant les individus. Il semble que chaque sujet ait son mode spécial de *réaction cutanée* quand une cause donnée agit sur lui ».

Jacquet (1890), depuis longtemps, avait exprimé la même idée ; il ajoutait que « la *lésion élémentaire* n'a peut-être pas, au point de vue de la nosologie dermatologique, toute l'importance qu'on lui a souvent attribuée ». Nous nous rangeons complètement à son opinion,

Un tégument donné, pour des quantités croissantes de substance à éliminer produira des lésions d'aspects macroscopiques et microscopiques variables et pourra passer successivement par divers stades qui représenteront des lésions élémentaires différentes de la peau, en commençant par la plus simple (érythème) pour aboutir à l'une des plus complexes (pustule par exemple).

Les réactions de l'épiderme sont d'ordre anatomique et physiologique. Il est possible, du reste, que les secondes soient la conséquence des premières.

Les réactions anatomo-physiologiques de la peau aboutissent :

1° *A augmenter la vitalité et la résistance physiologique de l'épiderme ;*

2° *A vicier le méçanisme normal de mortification par kératinisation* ou bien *à provoquer la dégénérescence des cellules épidermiques par des modes divers ;*

3° *A troubler plus ou moins profondément le processus normal de régénération de l'épiderme.*

1° Si l'épiderme sain n'est pas surpris brusquement par l'agent irritant venant de l'extérieur ou de l'intérieur, il réagit de manière à jouer au mieux son rôle physiologique qui est d'établir une barrière entre l'organisme et le monde extérieur.

Par division répétée des cellules épidermiques, ces éléments augmentent de nombre, l'épiderme s'accroît alors en épaisseur, il manifeste de l'hyperplasie (acanthose). Les relations normales de l'épiderme et du derme se trouvent de ce fait modifiées, les papilles deviennent plus marquées (papillomatose) ou diminuent progressivement pour finir quelquefois par disparaître complètement.

La vitalité des cellules épidermiques est accrue et les processus normaux de la kératinisation sont stimulés de telle façon que les diverses couches successives de l'épiderme (couches muqueuse, granuleuse et cornée) qui représentent les différents stades évolutifs des cellules, sont manifestement plus importantes qu'à l'état normal.

L'hyperfonctionnement de l'épiderme aboutit à une pro-

duction exagérée de couches kératinisées (hyperkératose). L'exagération de la vitalité des cellules épidermiques doit également pouvoir aboutir à un excès de pigmentation.

Si l'agent vulnérant est constitué par des leucocytes éliminateurs, les réactions de l'épiderme peuvent les empêcher de traverser ce tissu, le mécanisme d'excrétion directe est arrêté. Les leucocytes sortis des vaisseaux et infiltrant le derme peuvent alors, peut-être, rentrer dans la circulation, mais, plus probablement, ils s'organisent sur place en tissu conjonctif.

Les globules peuvent aussi réussir à franchir la barrière épidermique; on les retrouve alors au milieu des couches en voie de desquamation dans lesquelles ils se montrent plus ou moins altérés; là, ils sont quelquefois isolés, d'autres fois réunis, formant ainsi des abcès leucocytaires. Les leucocytes peuvent donc entrer, pour une part plus ou moins grande, dans la constitution des squames.

Si l'épiderme sain entre brusquement en contact avec un agent irritant (le froid, la chaleur, les caustiques, etc.), les cellules dégénèrent rapidement.

2° Pendant l'hyperfonctionnement de l'épiderme, les processus normaux de kératinisation, probablement à cause de la rapidité avec laquelle ils s'accomplissent, peuvent être troublés (dyskératose), ainsi qu'en témoigne l'existence, dans la couche cornée, de portions dont les noyaux des cellules épidermiques, quoique plus ou moins modifiés et atrophiés, sont encore très facilement reconnaissables. Alors, à côté des plages de kératose, il existe des plages de parakératose. Lorsque la vitalité de l'épiderme est déjà ralentie, comme chez certains vieillards, ou lorsque, à la suite d'une trop brusque réaction pendant laquelle la vitalité s'était montrée accrue, elle vient à faiblir, les processus de kératinisation peuvent être ralentis.

Que la vitalité de l'épiderme soit exagérée, normale ou ralentie, si l'agent vulnérant agit rapidement, comme dans le cas de l'action de nombreux globules chargés de produits toxiques, les cellules épidermiques subissent la dégénérescence séreuse, engendrant d'abord l'état dit « spongoïde » de

l'épiderme, et produisant enfin une vésicule. Certaines bulles ou phlyctènes ont peut-être une origine analogue[1].

Les cellules épidermiques peuvent présenter encore d'autres modes de dégénérescence plus rares, la dégénérescence colloïde ou hyaline et peut-être la dégénérescence pigmentaire.

Par simple évaporation lente du liquide d'une vésicule ou d'une bulle, on obtient une croûte.

Enfin, diverses toxines de microbes dits pyogènes tuent rapidement les globules blancs qui les ont fixées. Un certain nombre de produits nocifs comme l'ammoniaque, l'azotate d'argent, l'essence de térébenthine, l'huile de cèdre, la créoline, etc., font de même. Les leucocytes présentent alors une dégénérescence granulo-graisseuse spéciale et forment les globules du pus. Les lésions qui renferment un grand nombre de ces leucocytes sont dites suppuratives (abcès, pustules)[2].

3° L'épiderme lésé réagit de telle façon que la blessure tend à se cicatriser. La régénération se fait surtout par mitoses des éléments avoisinant la lésion.

Les processus normaux de régénération peuvent être viciés et même plus ou moins complètement arrêtés. Dans ce dernier cas, il se forme une ulcération. Enfin, les processus de cicatrisation viciés peuvent entraîner, comme nous l'expliquerons plus loin, la différenciation de tumeurs bénignes ou malignes.

Mode de réaction des annexes des téguments. — On comprend que les annexes tégumentaires (phanères et glandes)

1. La dégénérescence séreuse ou aqueuse des cellules épidermiques est un processus naturel de mortification. Il se produit quelquefois sans agent provocateur; on sait, en effet, qu'un cadavre en voie de putréfaction, présente souvent des phlyctènes (Vibert, 1908). La mortification des cellules épidermiques par le froid ou la chaleur amène aussi la dégénérescence de ces éléments par un procédé semblable.

2. Il est remarquable de constater que les différentes lésions élémentaires de la peau généralement produites par des corps toxiques venant de l'intérieur, peuvent aussi être engendrées par des substances irritantes déposées à la surface des téguments. Ainsi on produira des érythèmes (moutarde), des papules (ortie), des vésicules (croton, thapsia), des bulles (vésicatoire, ammoniaque) et des pustules (tartre stibié).

doivent également réagir à l'action irritante des leucocytes nocifs infiltrant le derme. Comme l'épiderme lui-même, ces annexes réagissent naturellement par hyperplasie, hyperfonctionnement et vices de fonctionnement. C'est ainsi que les « cocons séborrhéiques » décrits par Sabouraud, et les comédons ont, en partie, pour origine les couches cornées résultant de l'hyperfonctionnement de l'épiderme formant le collet du follicule. C'est encore ainsi, comme nous le montrerons plus loin, que les alopécies ont pour origine un vice de fonctionnement des cellules génératrices des poils. Au lieu de former les poils par leur différenciation, ces cellules nous semblent produire, comme les cellules épidermiques des téguments, des couches stratifiées fort probablement cornées.

Les glandes sudoripares et les glandes sébacées présentent également, par réaction, de l'hyperplasie et de l'hyperfonctionnement. Il en résulte alors de l'hyperhidrose et de la séborrhée.

Descriptions de lésions types. — Dans les deux paragraphes précédents, nous avons fait part de nos recherches sur l'étude histologique des lésions de la peau en synthétisant le résultat de nos observations. Nous voulons maintenant montrer, par la description de quelques lésions types[1] et l'examen de divers travaux antérieurs, sur quels faits et sur quels arguments nous nous appuyons pour concevoir le rôle joué par les leucocytes chargés de substances toxiques, dans la pathogénie des dermatoses[2].

1. La plupart des coupes des lésions que nous décrivons ont été effectuées par nous-mêmes. Les morceaux de téguments qui nous étaient nécessaires ont été prélevés sur de nombreux malades la plupart hospitalisés dans le service de MM. les Professeurs P. Spillmann et Haushalter. Nous sommes heureux de pouvoir leur exprimer ici toute notre reconnaissance pour avoir bien voulu nous laisser pratiquer toutes les biopsies nécessaires pour mener à bonne fin cette partie de notre travail.

Mais un certain nombre de préparations microscopiques toutes faites nous ont été fort obligeamment prêtées par M. le Professeur Petit, M. le Professeur Hoche, M. le Dr Paultrier, M. le Dr Jourdannet, M. le Dr Rieu, M. le Dr Fage, M. Germain, chef de travaux à l'École vétérinaire. Ces préparations nous ont été fort précieuses ; nous adressons nos bien vifs remerciements aux auteurs qui ont bien voulu nous les communiquer.

2. En ce qui concerne la terminologie des dermatoses, nous laissons volon-

Ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, dans les différents cas que nous avons étudiés, la lésion primitive est constituée par l'issue des leucocytes hors des capillaires sanguins et l'infiltration dermique qui s'ensuit. A cette première phase de l'exocytose, l'épiderme réagit dans le but d'arrêter le passage des leucocytes.

III. — **Réactions de l'épiderme à l'action des leucocytes.**

A l'action irritative des leucocytes, la réaction tégumentaire peut être effective et arrêter le mécanisme de l'exocytose, ou au contraire, elle peut être impuissante à empêcher le passage des globules blancs au dehors. Nous étudions alors successivement des lésions résultant :

a) *des réactions arrêtant le mécanisme de l'exocytose;*

b) *des réactions n'arrêtant pas le mécanisme de l'exocytose.*

a) RÉACTIONS ARRÊTANT LE MÉCANISME DE L'EXOCYTOSE

Lésions cutanées de la scarlatine.

On sait que la scarlatine est caractérisée par un érythème desquamatif.

Si nous examinons des coupes de téguments effectuées chez le même malade et dans la même région, pendant les deux stades d'évolution de la lésion cutanée, nous remarquons que, pendant la phase d'érythème (pl. II, fig. 1), le derme seul présente des lésions. Les capillaires sont en effet très dilatés et, en certains points, ils sont entourés par un

tairement de côté toute question de doctrine. Le seul point intéressant pour nous est de rechercher l'action des leucocytes dans un certain nombre de lésions cutanées qui nous ont paru très caractérisées au point de vue clinique et que du reste nous étudions seulement pour servir d'exemple dans notre manière de comprendre le rôle joué par les leucocytes dans la pathogénie des dermatoses.

important manchon de leucocytes. Nous croyons que cette infiltration du derme esquisse un phénomène d'excrétion directe des globules chargés des toxines.

Au stade de desquamation (fig. 2), on retrouve encore les mêmes lésions dans le derme, mais l'épiderme s'est considérablement modifié. Il est en effet très épaissi dans toutes ses parties constituantes (couche muqueuse, couche granuleuse, couche cornée) et les papilles sont devenues moins apparentes.

En un mot, à l'infiltration dermique primitive des leucocytes, l'épiderme a donc réagi en manifestant de l'hyperplasie et de l'hyperfonctionnement. Ce dernier est nettement caractérisé par l'abondance des cellules à éléidine et l'importance de la couche cornée. Le processus de kératinisation est vicié dans quelques régions où l'on constate l'existence de petites plages de parakératose.

A la suite de l'infection scarlatineuse, les leucocytes, chargés des substances nocives dont l'organisme cherchait à se débarrasser, n'ayant pas pu être rejetés directement au dehors grâce à l'importance de la réaction épidermique, s'organisent fort probablement sur place en tissu conjonctif[1].

En résumé, les coupes de lésions cutanées de scarlatine montrent bien que : 1° le mécanisme normal de l'exocytose s'est trouvé entravé par la résistance exagérée présentée par la barrière épidermique, et 2° que les lésions (érythème et desquamation) sont dues à l'action irritative des leucocytes.

b) RÉACTIONS N'ARRÊTANT PAS LE MÉCANISME DE L'EXOCYTOSE

Nous avons reconnu que les leucocytes jouaient un rôle dans la pathogénie des dermatoses parasitaires ou non parasitaires. Nous étudions successivement ces deux sortes de dermatoses.

1. L'histogénèse de la couche cornée nous montre que les squames sont simplement le résultat de l'hyperfonctionnement de l'épiderme. Il semble tout à fait logique de penser, comme certains cliniciens du reste le soutiennent, qu'elles ne peuvent donc pas être une cause de propagation de la maladie.

LÉSIONS PARASITAIRES

Lorsque les téguments sont parasités, il est remarquable de constater que la réaction épidermique engendrée par l'action irritative directe des parasites est à peine marquée. Mais la présence de parasites dans les téguments est la cause d'un afflux leucocytaire vers la région parasitée. Comme nous avons pu le reconnaître, les leucocytes ne présentent vis-à-vis des hôtes des téguments aucune réaction de phagocytose. Leur arrivée en scène s'explique fort bien par le rôle éliminateur que possèdent ces éléments qui, sans aucun doute pour nous, se répandent dans les régions atteintes afin de se charger des produits de sécrétion des parasites et les empêcher de se répandre dans tout l'organisme par l'intermédiaire du système circulatoire. Les globules, après avoir fixé les produits nocifs, ne rentrent pas dans l'organisme; ils sont, en effet, rejetés au dehors en grande quantité. Leur passage à travers les téguments cause d'importantes lésions, comme le montrent les deux cas que nous allons examiner.

1° *Favus.*

Le favus est déterminé par un champignon (*Achorion*). La lésion macroscopique typique de cette maladie est bien connue sous le nom de godet favique, mais il existe aussi un certain nombre de formes atypiques (pityriasique et impétigineuse) caractérisées toujours par la présence du parasite, mais affectant, comme leur désignation le rappelle, l'aspect des lésions du pityriasis ou de l'impétigo.

La structure histologique du godet a été fort bien étudiée par Sabouraud (1910). Il a remarqué que le derme contenant le godet est « un peu infiltré » et montre « des lésions banales d'irritation chronique ». L'épiderme tapissant les parois du godet est traversé par de nombreux leucocytes qu'on retrouve très abondants à la périphérie.

Nous n'avons pu nous procurer, par biopsie, qu'une

lésion impétigineuse de cuir chevelu favique. Les coupes de cette lésion (pl. II, fig. 3) montrent : 1° l'exocytose et 2° la réaction épidermique.

1° Le derme renferme des vaisseaux sanguins dilatés, il est infiltré. Les leucocytes traversent l'épiderme, sortent dans une région assez éloignée du centre de la lésion qui est occupée par un cheveu parasité. Arrivés à la surface libre de l'épiderme, les leucocytes entrent probablement en cytolyse, car on ne les rencontre plus qu'en très petite quantité loin de la surface libre de l'épiderme. C'est le liquide séreux produit par leur dégénéresence qui, après évaporation, forme la croûte.

2° Le champignon parasité siège non seulement dans le cheveu malade, mais aussi dans la croûte au sein de laquelle le mycélium se montre très développé. Les leucocytes traversent l'épiderme pour former un lit intra-épidermique superficiel.

La réaction de l'épiderme est surtout marquée vers la partie superficielle de ce tissu, les processus normaux de la kératinisation sont troublés et les cellules épidermiques dégénérées présentent un aspect fibroïde et gardent leurs noyaux atrophiés.

2° *Gale folliculaire du chien.*

La gale folliculaire du chien est engendrée par des Acariens (*Demodex folliculorum*) qui siègent en plus ou moins grand nombre dans les follicules pileux et qui s'y rencontrent à divers stades de développement.

Au point de vue clinique, la gale folliculaire est une dermatose suppurante.

Une coupe de lésion (pl. II, fig. 4) nous permet de reconnaître : 1° l'exocytose et 2° la réaction épidermique.

1° On constate dans le derme une multitude de leucocytes qui viennent s'accumuler de préférence autour des follicules pileux parasités. Les leucocytes se chargent là des produits de sécrétion des Acariens. En grand nombre, ils se frayent un passage au travers de l'épithélium des cryptes et des

follicules, dans la lumière desquels ils s'accumulent, engendrant des abcès qui vont s'ouvrir à la surface de l'épiderme. Les globules tués par les produits nocifs fixés dégénèrent en formant des globules de pus; ils sont rejetés directement au dehors.

2° En ce qui concerne la réaction épidermique, il faut distinguer l'épiderme tégumentaire et l'épiderme qui forme le revêtement des cryptes et des follicules pileux.

A l'action irritative des leucocytes infiltrant le derme, l'épiderme tégumentaire réagit par hyperplasie et par hyperfonctionnement, mais cependant on ne constate sur les coupes ni acanthose, ni couche cornée développée; au contraire, l'épiderme présente une épaisseur moins grande qu'à l'état normal et la couche cornée proprement dite est absente. Mais cependant il y a bien fonctionnement excessif de l'épiderme aboutissant à la production de squames par un processus de dyskératose. Ce sont ces squames qui, à l'ouverture d'un abcès, se transforment en squames-croûtes.

Quant à l'épithélium de revêtement des cryptes et des follicules, après avoir opposé une barrière au passage des leucocytes, il finit par être traversé par un si grand nombre de ces éléments qu'il dégénère complètement et on n'en retrouve plus que des débris sous forme de lames fibroïdes délimitant plus ou moins complètement la poche des abcès constitués.

LÉSIONS NON PARASITAIRES

Lorsque les téguments ne sont pas parasités, les lésions des dermatoses sont engendrées directement par le passage des leucocytes chargés de produits toxiques; les lésions sont constituées encore par des réactions épidermiques. Dans un petit nombre de cas, lorsqu'il s'agit d'éruptions médicamenteuses, par exemple, on connaît la nature du produit transporté par les globules qui cherchent à en débarrasser l'organisme par le mécanisme de l'exocytose. Mais en règle générale, de nombreuses dermatoses ayant pour origine

première une auto-intoxication, la nature des produits nocifs transportés par les globules et éliminés au dehors dans un but défensif, nous est inconnue.

1° *Érythème mercuriel.*

Nous avons eu l'occasion d'examiner[1] une coupe d'une lésion érythémateuse consécutive à une intoxication mercurielle. Cette coupe (pl. III, fig. 5) montre, dans le derme, des vaisseaux capillaires légèrement dilatés entourés d'un manchon de leucocytes. Cette lésion dermique explique l'érythème. Mais une lésion plus intéressante siège dans l'épiderme, elle est représentée par un gros abcès leucocytaire constitué.

Dans certains cas d'érythème, en ce qui concerne les vésicules, Leredde et Perrin (d'après Brocq, 1900) ont aussi remarqué la présence « de toutes petites vésicules intra-épidermiques, imperceptibles à l'œil nu ». Ils se demandent « si on ne pourrait pas les observer au microscope dans les cas où l'érythème paraît être la lésion principale ». Il semble donc que dans des lésions diagnostiquées cliniquement érythème, le microscope puisse faire quelquefois découvrir, comme dans le cas que nous citons, une véritable exocytose.

Nul doute que l'abcès trouvé dans une lésion érythémateuse développée au cours d'une intoxication mercurielle, constitué par des leucocytes ayant fixé le produit toxique, ait pour but de rejeter le poison hors de l'organisme[2].

A la présence de quelques leucocytes dans le derme, une réaction épidermique peu accentuée en est résultée, elle est marquée par une faible hyperplasie et un léger hyperfonctionnement.

1. Cette coupe provient de la collection du laboratoire du service du Dr Brocq. Elle était étiquetée « érythème mercuriel miliaire ».

2. On sait que Carles (1902) a montré, par des dosages chimiques comme nous l'avons déjà vu, que le mercure fixé et transporté par les leucocytes s'amasse dans les abcès artificiels.

2° *Psoriasis.*

Le psoriasis est une dermatose papulo-squameuse. Nous ne savons encore rien de précis en ce qui concerne son étiologie et sa pathogénie. Pour les uns, cette affection serait d'origine parasitaire, l'agent causal étant encore inconnu; pour les autres, elle serait d'origine nerveuse ou plutôt en relation avec les *états diathésiques*. En effet, le psoriasis pourrait se développer, suivant Brocq, sous l'influence de *troubles de l'état général;* il dériverait d'une *toxémie* d'après Verrotti (1903).

Divers auteurs (Hebra, Aubry) ont reconnu la nature inflammatoire de la lésion psoriasique, mais ils ne sont pas d'accord sur l'endroit où l'inflammation apparaît primitivement, dans la zone dermo-papillaire, pour les uns, dans l'épiderme, pour les autres.

D'après Unna, la lésion est due à la dilatation des capillaires veineux, et pour Wertheimer, elle provient de la stase vasculaire. Enfin, Auspitz considère le psoriasis comme résultant d'une anomalie de kératinisation, et Brocq, comme « un mode spécial de réaction de la peau ».

Comme nous allons le montrer par la description d'une coupe de lésion psoriasique, les divers faits, sur lesquels les auteurs ont eu l'attention attirée, sont caractérisés; l'histogénèse de la lésion nous éclairera sur leur valeur et leur signification.

L'histogénèse de la lésion psoriasique a déjà été bien étudiée par Munro (1898) et Sabouraud (1904). Les premiers, ces auteurs ont constaté l'« exocytose » et reconnu la nature de la lésion élémentaire : le « micro-abcès amicrobien » de l'épiderme.

Nous considérons le psoriasis comme la manifestation d'états auto-toxiques très probablement d'origines diverses. Dans cette dermatose, l'auto-intoxication est du reste rendue manifeste par de l'hyperleucocytose constatée par Hallopeau et Leredde (1900). Les leucocytes chargés de substances nocives sont directement excrétés au dehors à travers la

peau. L'épiderme réagit à leur présence et à leur passage par hyperplasie, hyperfonctionnement et dégénérescence.

La figure 6 (pl. III), qui représente la coupe d'une papule âgée, montre : 1° l'exocytose et 2° la réaction épidermique.

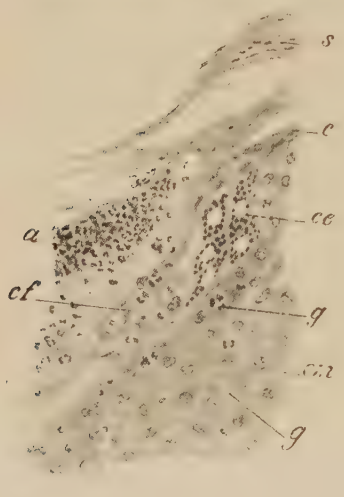

Fig. 1. — Portion de coupe d'une papule psoriasique âgée montrant la formation d'un abcès leucocytaire intra-épidermique. Gr. 130 environ. *a*, portion d'abcès constitué ; *c*, couche cornée ; *ce*, cellule à éléidine ; *cf*, cellule épidermique devenant fibroïde dans la zone où l'abcès est en voie d'accroissement ; les fibres emprisonnent les leucocytes ; *cm*, cellules normales de la couche muqueuse ; *g*, coupe de galerie creusée entre les cellules épidermiques, par les leucocytes en voie d'exocytose ; plusieurs leucocytes peuvent passer par le même chemin ; *s*, squame formée de couche cornée présentant de la dyskératose.

1° Le derme renferme des vaisseaux sanguins dilatés, il est infiltré par de nombreux leucocytes surtout abondants dans quelques régions papillaires. Ces éléments, en quantité plus ou moins grande suivant les endroits, traversent la couche muqueuse en se frayant un passage entre les cellules épidermiques. Lorsque l'exocytose est importante, les cellules épidermiques dégénèrent rapidement, elles deviennent fibroïdes comme le montre la figure 1 du texte, et elles emprisonnent alors les globules entre les lames ainsi formées. Tel est le mode de constitution d'un abcès leucocytaire. Les abcès formés sont, par le fonctionnement naturel de l'épiderme, rejetés au dehors ; on les retrouve alors dans la couche cornée qui les entraîne pendant le processus de desquamation.

Les globules passent par la peau dans un endroit de moindre résistance. Munro et Sabouraud ont du reste constaté que « la lésion primaire » était souvent représentée par « une érosion de la couche cornée ». C'est ainsi qu'on peut expliquer, par la présence d'une région de moindre

résistance, l'apparition de lésions psoriasiques sur des régions traumatisées (psoriasis vaccinal).

2° Dans toute la région irritée par la présence de leucocytes dans le derme, l'épiderme réagit. L'hyperplasie se manifeste par l'existence d'une couche muqueuse considérablement augmentée d'épaisseur et des papilles dermiques réduites d'importance. Dans les parties où les globules passent en grand nombre, l'épiderme réagit par le processus de dégénérescence ci-dessus mentionné. L'hyperfonctionnement est rendu apparent d'abord par l'existence de plages importantes de cellules à éléidine et ensuite par celle d'une couche cornée beaucoup plus épaisse qu'à l'état physiologique. Par suite du fonctionnement exagéré de l'épiderme, les processus ordinaires de la kératinisation sont troublés (dyskératose) et l'on retrouve dans la couche cornée des plages de parakératose.

En résumé, la lésion papulo-squameuse psoriasique est engendrée par l'exocytose défensive. Elle résulte, en ce qui concerne la papule, de l'infiltration leucocytaire dermique et de l'hyperplasie épidermique réactionnelle; en ce qui concerne la desquamation, elle provient du fonctionnement exagéré de l'épiderme.

3° *Eczéma.*

On donne le nom d'eczéma à une dermatose polymorphe, caractérisée, comme le dit Darier (1909), « par toute une série de lésions élémentaires qui se succèdent, se combinent ou coexistent en des points voisins ». L'eczéma se manifeste, en effet, par l'apparition d'érythème, de squames, de vésicules et de croûtes. C'est surtout la genèse de la vésicule eczématique que nous nous proposons d'étudier ici.

Darier considère l'eczéma comme « une maladie ayant des causes et des origines multiples », mais, ajoute l'auteur, « *liée à une condition particulière de l'individu* ». L'eczéma apparaît à la suite de causes externes (grattage, lumière, chaleur, caustiques, etc.); les lésions exigent donc pour se différencier : « un consentement ou une collaboration du

terrain organique »; il faut, en un mot, « une prédisposition ». Or, nous croyons que cette prédisposition à *faire de l'eczéma* n'est autre qu'un état d'auto-intoxication. On sait, en effet, que l'apparition d'un eczéma est sous la dépendance de « causes internes », de troubles de nutrition, de diathèses (surtout l'arthritisme). Mais comme l'auto-intoxication est plus ou moins marquée, elle est aussi plus ou moins facile à constater.

Si certains auteurs ont soutenu que l'eczéma était de nature parasitaire (Unna, Leredde), il suffit, pour réduire leur assertion à néant, de constater, avec Sabouraud (1904) et Darier, que « les vésicules sont primitivement amicrobiennes ».

D'après Besnier, la vésicule eczématique se constitue ainsi : à la suite d'une action irritative, il se produit en premier lieu une « *réaction vaso-motrice ectasique* », une *exsudation dont le siège primitif absolu est le corps papillaire* et *une infiltration séreuse*. Ensuite, « du point primitif dermique, *l'œdème séreux* progresse, décolle les cellules de l'épiderme, rompt les filaments unitifs et constitue *l'état cavernuleux de l'épiderme* (*œdème intra-épidermique diffus*) décrit par Unna sous le nom d'état *spongoïde* (ou *spongiose*). La spongiose résulte d'un afflux séreux moins brutal, plus lent que celui qui fait la vésicule. La *résiculation* (*œdème intra-épidermique collecté*) se produit par un processus identique et aboutit à la formation, dans la profondeur de l'épiderme, de *lacs séreux*, collections limitées de sérosités. »

Comme nous allons le montrer, en ce qui concerne la genèse de la vésicule eczématique, nous ne partageons pas l'opinion de Besnier, bien que ce soit celle exprimée par tous les auteurs ayant étudié l'eczéma au point de vue histologique.

Pour nous, voici comment se forme la vésicule. Dans les cas d'auto-intoxication, les leucocytes chargés des produits nocifs à éliminer peuvent être déterminés par des causes d'origine externe à se diriger vers les téguments dans le but de les traverser pour être directement excrétés au dehors. Leur action engendre les processus habituels de

réaction de l'épiderme : hyperplasie, hyperfonctionnement (eczéma squameux), phénomènes de dégénérescence (eczéma vésiculeux), auxquels succède l'apparition de croûtes (eczéma croûteux).

En effet, une coupe de lésion eczématique (pl. III, fig. 7) montre : 1° l'exocytose, 2° la réaction épidermique.

1° Le derme présente des vaisseaux sanguins dilatés; il est infiltré par de nombreux leucocytes qui, en certaines régions (surtout au sommet des papilles), se dirigent vers l'épiderme et le traversent quelquefois en nombre suffisant pour entraîner la dégénérescence séreuse des cellules épidermiques. Ainsi se constitue, dans une partie profonde de l'épiderme, une vésicule renfermant encore des leucocytes intacts ou en voie de cytolyse. Par suite du fonctionnement normal de l'épiderme, cette vésicule est poussée vers la surface des téguments où elle s'ouvre, rejetant au dehors les leucocytes qu'elle contient et les poisons qu'ils y ont amenés. Le contenu séreux de la vésicule se répand à la surface des téguments en imprégnant les squames. C'est ainsi qu'à la suite d'une évaporation et d'une dessiccation plus ou moins complètes, se produit une croûte ou mieux, comme l'appelle Sabouraud, une squame-croûte.

2° Suivant la nature de l'eczéma, le stade de la lésion et l'endroit de la coupe examiné, l'hyperfonctionnement de l'épiderme est plus ou moins marqué. L'épiderme présente une hyperplasie reconnue par tous les auteurs et caractérisée par l'existence de plages importantes de cellules à éléidine et de l'hyperkératose (accompagnée de dyskératose).

Le passage des leucocytes se traduit par les lésions qu'ils déterminent non seulement dans l'épiderme, mais aussi dans le derme. Comme le montre la figure 2 du texte (p. 72), les leucocytes, après être sortis des capillaires sanguins par diapédèse, se creusent des galeries de passage au milieu de la substance interstitielle du tissu conjonctif. Sur des coupes, on constate alors, dans la région supérieure des papilles, des plages très diversement déchiquetées. C'est l'aspect de ces plages qui a induit en erreur les auteurs ayant étudié l'histogénèse de la vésicule eczématique en leur faisant

croire qu'il s'agissait là d'un magma formé par la coagulation du plasma sanguin échappé des capillaires (exosérose de Sabouraud).

Dans l'épiderme, les leucocytes se creusent encore des galeries entre les cellules épidermiques en brisant les filaments unissants; ils amènent, lorsqu'ils sont en nombre suffisant, ou chargés de substances très toxiques, la dégénérescence séreuse des cellules de la couche muqueuse [1].

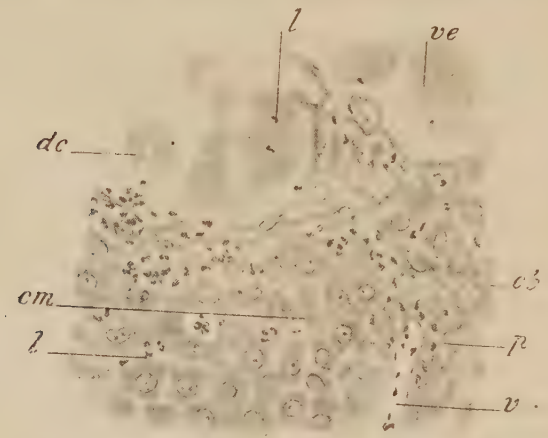

Fig. 2. — Portion de coupe d'une lésion d'eczéma aigu montrant la formation de la vésicule par dégénérescence séreuse des cellules épidermiques. Gr. : 130 environ.

cb, couche basale; *cm*, couche muqueuse; *dc*, débris cellulaires; *l*, leucocytes; *p*, papille dont le tissu conjonctif infiltré de la région supérieure a pris un aspect aréolaire; *v*, vaisseau capillaire sanguin dilaté renfermant des leucocytes; *ve*, vésicule.

Les vésicules occupent donc la place des cellules disparues. Elles sont remplies d'un liquide produit en grande partie par la dégénérescence des cellules épidermiques et aussi, probablement, en moindre partie, par la cytolyse des leucocytes. Ce dernier fait explique que souvent les vésicules, surtout si elles sont âgées, c'est-à-dire lorsqu'elles occupent

1. Certaines vésicules (zona, herpès) sont aussi manifestement engendrées par des phénomènes de dégénérescence des cellules épidermiques et des leucocytes. L' « altération ballonisante » des cellules épidermiques dans le zona est très caractéristique, de même que les phénomènes de leucolyse dans l'herpès.

une situation élevée dans l'épiderme, se montrent peu riches en leucocytes.

A la suite de l'évolution d'une première vésicule, une deuxième peut se constituer dans la même région épidermique; les vésicules se succèdent alors un nombre de fois plus ou moins grand, comme le font plus manifestement les abcès leucocytaires psoriasiques. Et si les leucocytes sont très abondants, les vésicules se rapprochent de plus en plus et finissent par se confondre. Alors l'épiderme n'ayant pas le temps de se régénérer, une ulcération (puits eczématique) se trouve constituée; par elle, les leucocytes se déversent continuellement au dehors.

4° *Dermatite polymorphe.*

Sous ce nom, on désigne une dermatose caractérisée essentiellement au point de vue clinique par le polymorphisme de l'éruption et par des phénomènes douloureux plus ou moins accentués.

Les « lésions primitives de cette dermatose sont constituées par des plaques érythémateuses, des papules, des vésicules, des bulles et des pustules ». C'est sur la pustule seulement que nous désirons attirer l'attention.

Pour Unna, Hallopeau et Leredde (1900), les pustules ne sont jamais primitives. Pour les deux derniers auteurs, « les pustules les plus simples paraissent dues à la transformation purulente, précoce, du liquide des vésicules; lorsque celles-ci émergent, leur contenu n'est déjà plus séreux ». D'après Dühring, il serait exceptionnel d'observer des poussées éruptives uniquement pustuleuses. Au contraire, Darier (1900) reconnaît l'existence de « pustules d'emblée » à côté de « vésico-pustules » résultant de la suppuration d'une vésicule. Brocq est du même avis.

Hallopeau et Leredde pensent que si une pustule succède à une vésicule, ce fait s'explique par « la présence, dans l'épiderme, de parasites qui peuvent infecter le sérum épanché dans le corps muqueux et provoquer l'appel des

leucocytes polynucléaires ». Mais nous savons cependant qu'il existe des suppurations aseptiques.

En réalité, des pustules doivent pouvoir se former d'emblée comme des vésicules doivent être susceptibles de se transformer en pustules. On sait que le pus est formé à la fois par de nombreux éléments cellulaires (des cellules épithéliales et surtout des leucocytes) présentant une dégénérescence granulo-graisseuse spéciale et par des débris de ces éléments cellulaires. On peut donc fort bien comprendre que, par apport de substances toxiques, des cellules se nécrosent plus ou moins vite en produisant du pus. Si l'action toxique est violente, la pustule se forme d'emblée ; si, au contraire, elle est plus modérée, les cellules épidermiques pourront présenter d'abord de la dégénérescence séreuse, et si des leucocytes se changent ensuite en globules de pus, la vésicule se transformera alors en pustule.

Nous n'avons pu étudier qu'un petit nombre de préparations microscopiques de lésions de dermatite polymorphe. Nous avons trouvé des images de pustules analogues à celle de la figure donnée par Darier (1909) (fig. 36, p. 169), représentant une bulle de la dermatite de Dühring, mais nous n'avons pas trouvé de stades de formation de ces pustules. Nous n'en parlerons donc pas. Sur d'autres préparations[1], nous avons trouvé une pustule constituée (pl. III, fig. 8) que nous avons dessinée. Que cette pustule soit primitive ou secondaire à une vésicule, cette coupe montre : 1° le phénomène de l'exocytose et 2° la réaction épidermique.

1. Les leucocytes, après avoir infiltré le derme, traversent l'épiderme; on les retrouve en grande quantité formant les globules du pus dans la pustule intra-épidermique. Cette dernière, séparée du milieu extérieur par une couche cornée de faible épaisseur, est sur le point de s'ouvrir au dehors, permettant ainsi l'excrétion directe des leucocytes.

Les premiers, Leredde et Perrin (1895) avaient remarqué que les « cellules éosinophiles » qu'on retrouve quelquefois en grand nombre dans les vésicules et les bulles de lésions

1. Ces préparations nous ont été obligeamment prêtées par M. le Dr Fage.

de la dermatite de Dühring « sont éliminées par la peau ».

2. La réaction épidermique est seulement marquée par une légère hyperplasie. Par quel mécanisme la pustule (ou la vésicule si elle est primitive) se constitue-t-elle? Dans la coupe examinée, nous avons trouvé, dans une région non dessinée de l'épiderme, de petites plages présentant des phénomènes de dégénérescence très nets et traversées par des leucocytes. Le corps cellulaire diminué de taille est coloré d'une façon moins élective que celui des cellules normales et il n'est plus formé que par des filaments unissants peu nombreux qui relient encore les cellules les unes aux autres en laissant entre elles de larges espaces vides (œdème?). Malheureusement, nous n'avons pas trouvé d'autres stades évolutifs de ces lésions, mais cette seule figure peut, par analogie avec ce que nous connaissons en ce qui concerne l'eczéma, laisser penser que, dans les cas étudiés, les vésicules ou les pustules peuvent aussi se former par dégénérescence des cellules épidermiques.

IV. — Réactions de l'épiderme et de ses annexes à l'action des leucocytes.

Nous avons déjà montré très brièvement que si l'épiderme réagissait à l'action irritative des leucocytes chargés de produits toxiques, les annexes de l'épiderme (phanères et glandes) soumises également aux mêmes actions excitatives devaient aussi présenter des phénomènes réactionnels. Notre conviction, sur ce point, a été formellement établie par la lecture des travaux de Sabouraud (1902, 1904, 1910). Cet auteur, en effet, a fort bien étudié, à tous les points de vue, les maladies du cuir chevelu. L'étude histologique des lésions des diverses dermatoses, qui nous intéresse spécialement, est accompagnée, dans ses ouvrages, de photographies si nombreuses et de commentaires si explicites que nous n'avons pas eu besoin de recourir à un matériel original [1]

1. C'est du reste à notre grand regret que nous n'avons pu faire des préparations histologiques susceptibles de nous éclairer. Mais en pratique, les biopsies du cuir chevelu sont impossibles et, pour des raisons particulières,

pour asseoir notre conviction sur le rôle que doivent jouer les leucocytes éliminateurs dans l'étiologie des affections des annexes tégumentaires.

Alopécies et calvitie, séborrhée, hyperhidrose.

Brocq (1900) appelle *alopécies*, les chutes générales ou partielles des cheveux ou des poils quelles qu'en soient la cause ou la localisation. Le terme d'alopécie désigne aussi le processus pathologique décalvant en voie d'évolution. Le mot de *calvitie* est attribué par le même auteur à l'absence plus ou moins complète et définitive de cheveux ou de poils.

Quelle est la pathogénie des alopécies? Par quels processus se constitue la calvitie?

Comme en ce qui concerne la genèse des autres dermatoses, les faits mis en lumière par Sabouraud nous permettent de penser que c'est l'afflux ou le passage, dans les régions pileuses, de leucocytes chargés de substances toxiques qui amène la chute des cheveux et entraîne la calvitie.

En effet, pendant l'alopécie, au cours d'une calvitie en évolution :

1. Il existe un afflux de leucocytes dans les régions malades. Sur des coupes, Sabouraud (1902) a remarqué dans le derme « un plus grand nombre de cellules migratrices qu'à l'état normal ». Dans le pityriasis qui coexiste si souvent avec la dépilation, le même auteur (1904) signale « un phénomène d'exsudation leucocytaire (exocytose) qui conduit jusque dans la couche cornée et dans la squame, les leucocytes migrateurs ». Du reste, comme on le sait, tous « les processus inflammatoires sous-cutanés peuvent causer l'alopécie ». C'est à cette invasion leucocytaire créant un foyer inflammatoire dans une région de moindre résistance de l'épiderme qu'on peut attribuer, par exemple, les cas constatés cliniquement de chutes de poils à la suite de traumatisme ou d'érysipèle.

2. Nul doute que dans les cas d'alopécie, les leucocytes

les nécropsies ne présentent pas pour nous le même intérêt que des coupes faites avec les tissus fixés vivants.

ne soient chargés de substances toxiques. On sait parfaitement que la dépilation apparaît souvent dans les cas d'intoxication ou d'infection. Ainsi, l'intoxication par les sels de thallium entraîne rapidement la chute des cheveux et des poils. Loisel (1905) a montré que des Cobayes auxquels il injectait sous la peau des extraits toxiques d'ovaires de Grenouille présentaient de la dépilation. Les productions pileuses peuvent aussi tomber après l'intoxication résultant de nombreuses infections : fièvre typhoïde, fièvre puerpérale, syphilis, et même à la suite de l'influenza, de la scarlatine, de la rougeole, etc.

Il en est certainement de même dans les différentes diathèses, c'est-à-dire dans tous les cas d'auto-intoxication, et de fait, dans l'arthritisme, par exemple, on constate souvent de l'alopécie. Bien plus, si une calvitie est en voie de se constituer lentement sous l'influence d'une auto-intoxication et qu'une infection générale surajoutée se produise, l'évolution de l'alopécie est manifestement accélérée.

C'est parce que les états diathésiques sont héréditaires, que les calvities le sont également.

La calvitie dite séborrhéique par Sabouraud survient, d'après nous, chez des auto-intoxiqués, et ce qui le prouve, c'est que cet auteur « n'a jamais vu une calvitie grave évoluer sur un sujet dont la courbe urologique fût normale ». Et si Sabouraud dit : « la neurasthénie et la calvitie sont deux maladies de même âge, rien d'étonnant qu'elles se rencontrent souvent accouplées », nous pouvons interpréter ce fait autrement. Comme on a une tendance à le croire maintenant, certaines formes de neurasthénie sont dues, comme la calvitie, à des états d'auto-intoxication ; il n'est donc pas extraordinaire que les deux affections coexistent. Et puisque les causes d'intoxication endogènes ou exogènes de l'organisme sont nombreuses, nous pouvons comprendre que « la calvitie n'est pas une maladie de cause simple et univoque, mais une maladie dont les causes générales sont multiples ».

3. Les leucocytes chargés de substances nocives jouent le rôle d'agents irritants vis-à-vis : 1° de l'*épiderme*, 2° des

glandes sébacées, 3° des *glandes sudoripares*, 4° des *cellules génératrices des poils*. L'épiderme et ses formations annexes réagissent naturellement à l'action excitante des globules.

1° Nous savons que les leucocytes peuvent s'accumuler dans le derme ou traverser l'épiderme. Dans les deux cas, le phénomène de réaction des téguments engendre les diverses lésions élémentaires des dermatoses. Le plus généralement, la réaction est marquée par une légère hypertrophie du tissu épidermique et par un hyperfonctionnement qui constituera une affection desquamante (*pityriasis* par exemple).

Or, dans des cas de pityriasis, Sabouraud (1904) qui, ainsi que nous l'avons vu plus haut, a constaté le passage des leucocytes dans l'épiderme, a remarqué : « un phénomène d'hyperkératinisation qui fait la squame visible et une dys kératinisation qui fait que les cellules cornées en s'exfoliant par litières conservent leurs noyaux jusqu'à leur phase exfoliatrice ». Les figures données par cet auteur, entre autres les figures 31 (p. 355) et 32 (p. 357), montrent bien ces faits.

Sabouraud a reconnu que l'épiderme bordant le follicule pileux, en réagissant comme la surface libre du même tissu, donne aussi de l'hyperkératose (fig. 38, p. 368).

L'apparition des squames (*pellicules*) pourra coïncider plus ou moins exactement avec la chute des cheveux et cette dernière sera attribuée, comme on le fait souvent, à la présence des squames.

2° Les glandes sébacées réagissent, comme l'épiderme, par hyperplasie et hyperfonctionnement. De fait, Sabouraud a constaté : « l'hypertrophie active des glandes sébacées » qui « peuvent être décuplées de volume et fonctionner activement ». Le produit d'activité des glandes sébacées, le sébum en surproduction, s'écoule à la surface des téguments en produisant l'affection connue sous le nom de *séborrhée*. Cette affection coïncidant encore avec la chute des cheveux pourra être prise aussi pour une cause d'alopécie.

Si l'épiderme réagit à l'action des leucocytes en même temps que les glandes sébacées, par des manifestations cli-

niques, on constatera une desquamation épidermique exagérée coïncidant avec de la séborrhée, ce que Sabouraud a exprimé en disant que « les maladies pityriasiques peuvent coexister avec le flux séborrhéique ».

3° Les glandes sudoripares réagissent comme les glandes sébacées. Cependant, si Sabouraud ne mentionne pas d'hypertrophie des glandes sudoripares, il a remarqué leur fonctionnement exagéré, car, dit-il, « l'hyperhidrose à la surface des régions séborrhéiques est un phénomène constant ». Ce fait bien connu, du reste, a été aussi invoqué comme une des causes de la calvitie.

4° La réaction des cellules génératrices du poil à l'action irritante des leucocytes est peu connue et demanderait de nouvelles recherches que nous nous proposons d'entreprendre. Mais il semble logique de penser que les cellules (d'origine épidermique), moins différenciées que les cellules glandulaires envisagées plus haut, réagissent aux actions irritatives comme toutes les cellules épidermiques. Naturellement, les cellules basales considérées engendrent les poils ; irritées, leur activité s'accroît, mais au lieu de réagir en exagérant leur mode spécial de fonctionnement, elles répondent à l'excitation comme le font les cellules épidermiques types; c'est-à-dire qu'elles se mortifient par un processus de kératinisation. C'est, du moins, ce qui semble résulter des dessins fournis par Sabouraud (1902) qui montrent (fig. 78, p. 219), dans un cas de calvitie, trois cheveux morts dont les éléments du bulbe semblent avoir subi la dégénérescence cornée. Du reste, en ce qui concerne l'involution des poils, Prenant et Bouin (1911) disent aussi qu'elle est caractérisée par ce fait « que toutes les cellules de la matrice se transforment en fuseaux pileux, la différenciation des éléments de la cuticule et des gaines épithéliales ne se réalise plus et le bulbe du poil répond à une masse de *cellules indifférentes stratifiées* ».

On comprend qu'à la suite de ces phénomènes de dégénérescence du bulbe, les poils ou les cheveux tombent, c'est la période d'alopécie. Si les productions pileuses, après renouvellement, sont à nouveau soumises à l'action irrita-

tive des leucocytes, comme dans le cas d'auto-intoxication chronique, les follicules et leurs papilles continueront à fonctionner comme l'épiderme. La calvitie se constituera.

Le mécanisme de l'alopécie tel que nous venons de le décrire nous permet de comprendre, puisque l'épiderme réagit en même temps que ses annexes, que Sabouraud indique comme « symptômes capitaux de la calvitie : 1° la séborrhée, 2° l'hyperhidrose, 3° l'alopécie ». De même, il sera naturel de penser que la « cause morbide locale » de la calvitie est le « complexus séborrhéique », c'est-à-dire « l'acné polymorphe, la séborrhée et le pityriasis » qui sont « trois formes morbides ayant entre elles les points de contact cliniques les plus certains ». Ce qui s'explique par ce fait que ces trois formes morbides ont pour origine première la même action irritative engendrée par la présence de leucocytes.

La genèse de la calvitie telle que nous l'envisageons nous permet d'interpréter quelques faits spéciaux.

Pour Sabouraud, « la calvitie vraie est séborrhéique » et la séborrhée a toujours pour agents actifs les microbacilles qui pullulent dans les follicules pileux.

Quelle part faut-il attribuer à ces microorganismes dans la pathogénie de la calvitie?

Nous pouvons envisager trois cas. Dans le premier, les microbacilles sont, comme l'affirme Sabouraud, les agents de la séborrhée et de la calvitie; alors les lésions du cuir chevelu peuvent être dues à la réaction causée par la présence de ces ecto-parasites. Dans le deuxième cas, c'est peut-être, à la fois, à l'action des bacilles parasites (ou peut-être seulement saprophytes) et à celle des globules qui viennent se charger de leurs produits nocifs, que sont dus les accidents du cuir chevelu. Enfin, dans le troisième cas, la présence des microbacilles dans les follicules pileux engendre seulement un endroit de moindre résistance vers lequel les leucocytes peuvent être directement appelés et par où ils peuvent être excrétés.

Mais en ce qui concerne la calvitie si commune chez les arthritiques, nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire pour

l'expliquer d'invoquer la présence de microorganismes, puisque toutes les intoxications sont susceptibles d'entraîner de l'alopécie. Dans ces derniers cas, l'intoxication est massive, les cheveux et les poils peuvent tomber en grand nombre et rapidement, mais cet état dure peu, l'alopécie s'arrête et n'entraîne pas de calvitie. Au contraire, dans les cas d'auto-intoxication, l'organisme est quelquefois si peu atteint que certains auteurs avancent, comme dans quelques cas d'arthritisme), que l'intoxication n'existe pas. Les leucocytes en petit nombre, chargés de substances toxiques, en passant par les régions pileuses chez des diathésiques, entraînent une calvitie plus ou moins précoce, mais qui sera généralement longue à se constituer.

Sabouraud a injecté à des animaux divers des cultures de microbacilles, dans le but de rechercher si elles renfermaient une toxine dépilante. Or, à la suite d'injections de doses massives de ces cultures, l'auteur a quelquefois constaté de la dépilation, soit à l'endroit de l'injection, soit ailleurs.

Ces faits sont facilement compréhensibles, puisque les injections ont certainement entraîné, comme les injections de n'importe quelle substance, une hyperleucocytose défensive. Si les leucocytes se déchargent des produits fixés dans les organes d'excrétion, il ne se produit naturellement pas d'alopécie, ce qui explique les cas négatifs. Au contraire, il pourra se produire de la dépilation si les globules sont directement rejetés par la peau, ce qui explique les cas positifs et les leucocytes seront excrétés dans une zone de moindre résistance, à l'endroit où a été faite l'injection par exemple, ou bien ailleurs.

Enfin, Sabouraud a remarqué que « les patients atteints de séborrhée congestive du visage ne deviennent pas chauves ». Il croit « qu'il ne peut être question d'un phénomène de suppléance », puisque, d'après lui, il s'agit d'une affection microbienne. Or, au contraire, d'après l'hypothèse que nous émettons sur l'étiologie de la calvitie, les phénomènes de suppléance sont, comme nous l'avons montré, parfaitement admissibles.

V. — Réactions épidermiques engendrées par vices de régénération des téguments.

Nous avons dit précédemment que les processus normaux de régénération de l'épiderme pouvaient être troublés par l'afflux ou le passage de leucocytes chargés de substances nocives. Si les processus de cicatrisation sont ralentis ou même complètement arrêtés par suite de la mortification successive des jeunes cellules sensibles nées des mitoses de réparation, la cicatrisation ne s'effectue pas et une ulcération se constitue. Mais si, au contraire, les agents irritants, les leucocytes, sont en trop petit nombre ou s'ils sont chargés de substances moins toxiques que lorsqu'ils entraînent la nécrobiose des cellules épidermiques, les jeunes cellules basales en voie de division doivent présenter, comme toujours, des manifestations de suractivité qui se traduisent alors par de l'hyperfonctionnement. Or ces cellules ont précisément pour rôle de se diviser, ce processus physiologique normal aura donc une tendance à se répéter et pourra entraîner, comme nous allons essayer de le montrer, la constitution d'une tumeur bénigne (papillome) ou d'une tumeur maligne (épithélioma).

Tumeurs épithéliales de la peau.

Les théories proposées pour expliquer la pathogénie des tumeurs sont nombreuses. Comme tous les auteurs, Ménétrier (1908), qui a publié un important travail sur le cancer, range ces théories en deux classes « se référant à deux conceptions directrices principales. Les uns, cherchant dans la spécificité de la cause une explication complète des phénomènes caractéristiques des processus dont ils retiennent surtout les analogies avec les maladies infectieuses, croient à l'intervention d'agents animés étrangers à l'organisme et édifient une *théorie parasitaire*.

« Les autres plus frappés des particularités qui singularisent le processus cancéreux et le différencient des proces-

sus infectieux connus, attentifs surtout aux modalités si spéciales des actes cellulaires, mettent au premier plan l'étude du terrain, la nature des cellules, leur origine, les modifications qu'elles ont subies. Les diverses théories issues de ces préoccupations sont rangées sous le nom de *théories cellulaires*.

« Les premiers font entièrement dépendre le cancer de l'action d'une cause extrinsèque, les seconds mettent au premier plan les modifications intrinsèques des organes et des tissus. »

L'auteur ajoute encore « qu'il y a des conceptions plus vagues, invoquant un état général particulier, attribuant le développement du cancer à l'hérédité, aux diathèses, diathèse spéciale néoplasique, diathèses communes à d'autres manifestations morbides, arthritisme, herpétisme; mais ce sont là des conditions prédisposantes qui, pour la réalisation du néoplasme, doivent se compléter des mécanismes pathogéniques sus-mentionnés ».

Nous ne détaillerons pas l'étude des diverses théories pathogéniques des tumeurs malignes; elles sont classiques. Ménétrier les a clairement exposées et les a fait suivre de judicieuses critiques qui l'incitent à considérer l'évolution cancéreuse comme « le résultat d'actions irritatives multiples modifiant à tout âge la biologie des cellules et qui, agissant surtout par leur très longue durée, amènent, par une sorte de sélection cellulaire pathologique, le développement d'une *race cellulaire nouvelle* douée des propriétés d'autonomie et d'agression caractéristiques du processus cancéreux ».

En ce qui concerne la nature de la cellule cancéreuse, nous nous rangeons complètement à l'avis de Ménétrier; mais nous croyons pouvoir être plus complet et plus précis que lui en montrant, en partie, par l'interprétation de préparations microscopiques, comment les tumeurs se différencient.

Pour asseoir notre opinion, nous n'avons guère étudié que des tumeurs épithéliales tégumentaires; mais, comme nous l'expliquerons plus loin, la genèse des divers néoplasmes est susceptible de recevoir la même explication que celle des tumeurs de la peau.

Comment apparaît une cellule cancéreuse?

Pour répondre à cette question, nous avions pensé qu'il était nécessaire d'étudier des stades très jeunes de tumeurs. La difficulté était de se procurer du matériel, car les malades ne prennent pas garde à de petits néoplasmes, à l'exception cependant de ceux qui sont plus ou moins en rapport avec l'appareil de la vision. Dans ce cas, en effet, ils attirent toujours l'attention de bonne heure et ces jeunes tumeurs sont alors les seules que l'histologiste peut avoir à sa disposition.

L'étude de quelques-unes de ces tumeurs (appartenant au limbe scléro-cornéen, à la conjonctive, à la paupière, à la région sourcilière) nous a démontré que les épithéliomas n'apparaissaient pas brusquement, mais qu'ils succédaient toujours à une formation papillomateuse. C'est là, du reste, un fait bien connu. Comme Ménétrier l'a démontré fort clairement en citant de nombreux exemples, les cancers, au début, présentent seulement une accentuation des lésions préexistantes (hétérotopies cellulaires et hyperplasies inflammatoires). Nous ne séparerons donc pas l'étude de la genèse des papillomes et des lésions inflammatoires de la peau (ulcérations par exemple) de celle des épithéliomas.

Si nous examinons un jeune papillome de la face supéro-interne de la cuisse, prélevé chez une malade qui présentait de volumineux papillomes vulvaires, nous constatons (pl. IV, fig. 9) que cette tumeur est constituée par l'épiderme et le derme.

L'épiderme présente une couche muqueuse très développée. Elle est formée d'un grand nombre de cellules qui semblent légèrement augmentées de volume et dont plusieurs sont en voie de division indirecte. La couche granuleuse est également beaucoup plus importante qu'à l'état normal.

Quant au derme, il montre des vaisseaux dilatés et une infiltration leucocytaire assez accentuée. Les leucocytes qui ne sont pas directement excrétés au dehors à travers l'épiderme s'organisent probablement sur place en tissu conjonctif. Ce fait permet d'expliquer l'accroissement quelquefois rapide de ces tumeurs bénignes.

Le papillome apparaît ainsi en partie dû à une réaction épithéliale engendrée d'abord, par l'action d'un agent irritant, muco-pus d'origine génitale s'écoulant sur la peau de la cuisse et ensuite, par les leucocytes appelés vers cet endroit de moindre résistance. La réaction se traduit, comme nous venons de le constater, par un épaississement de la couche muqueuse dû surtout à la prolifération des cellules épithéliales dont l'activité fonctionnelle se trouve stimulée, ainsi qu'en témoigne le grand nombre des cellules chargées d'éléidine. L'augmentation d'épaisseur de la couche épidermique a eu manifestement pour but d'empêcher les leucocytes, qui infiltrent le derme, de passer au dehors et de léser ainsi les téguments.

En résumé, dans une région où une tumeur bénigne se différencie, les leucocytes sortis par diapédèse des vaisseaux sanguins s'organisent probablement sur place en tissu conjonctif. A l'action irritative causée par leur présence, l'activité des cellules épidermiques se trouve accrue : telle est l'origine du papillome.

L'épaississement de l'épiderme n'est pas toujours susceptible d'empêcher complètement le passage des leucocytes (pl. IV, fig. 9 et 10). Dans certains cas, ils peuvent même passer en quantité suffisante pour produire une ulcération comme nous l'avons déjà vu précédemment. La figure 12 (pl. IV) représente précisément un amas de leucocytes tentant de s'échapper dans une région très amincie et infiltrée d'un épithélioma pavimenteux stratifié. C'est dans le voisinage d'un follicule pileux (probablement un endroit de moindre résistance) que l'ulcération va se produire. Ce fait nous permet de comprendre comment certains épithéliomes peuvent s'ulcérer. Les ulcérations naturellement constituées sont susceptibles de livrer passage à une grande quantité de leucocytes chargés de substances nocives. Elles sont donc comparables aux fistules qui succèdent quelquefois aux abcès ou à celles qui sont provoquées par l'application, à la surface des téguments, de substances caustiques (cautères).

Pendant que l'ulcération s'établit, et lorsqu'elle est

constituée, les cellules épidermiques saines qui l'avoisinent ont une tendance, dans un but de défense de l'organisme, à se multiplier pour donner lieu à un processus de cicatrisation. Le passage des globules chargés de substances toxiques, à travers les téguments, suffit quelquefois à transformer une cellule épithéliale en cellule épithéliomateuse. On sait en effet que des cancers peuvent se greffer sur des lésions cutanées ulcérées on non.

Que les leucocytes traversent l'épiderme comme nous venons de le voir, ou qu'ils soient arrêtés par la résistance de ce tissu, ils ont donc produit, à des degrés différents, la même action irritative et forcé les cellules épidermiques à se multiplier. Et cela dans le but d'augmenter l'épaisseur et par conséquent la résistance de l'épiderme, ou de faire disparaître la trace du passage des globules blancs.

Les divisions cellulaires qui s'effectuent dans un milieu toxique créé par les apports des leucocytes sont souvent, du reste, comme on le sait, plus ou moins troublées[1].

Maintenant, comment s'effectue la transformation épithéliomateuse d'une cellule papillomateuse ou d'une jeune cellule épidermique avoisinant par exemple une ulcération?

Malheureusement, l'observation ne permet pas de suivre la transformation cancéreuse d'une cellule primitivement irritée, car le microscope ne peut nous montrer l'action prolongée des leucocytes s'exerçant souvent pendant des années sur les mêmes cellules épidermiques ou leurs cellules filles. C'est donc à une hypothèse, corroborée par les faits, que nous devons nous adresser maintenant pour expliquer l'apparition de la cellule épithéliomateuse. Cette hypothèse pourra être acceptée jusqu'à ce que des faits contraires à sa nature viennent l'infirmer.

Si l'action irritative s'exerce pendant un certain temps, comment les cellules papillomateuses ou les cellules avoisinant une ulcération vont-elles réagir? Si elles ne succombent pas, elles vont toujours réagir par le même processus.

1. Hertwig (1894) a obtenu expérimentalement des mitoses anormales, en forçant des œufs d'Oursin à se diviser dans des solutions de substances toxiques diluées telles que le sulfate de quinine et le chloral.

Dans la lutte suprême qu'elles soutiennent, elles vont présenter une vitalité exagérée. Cette augmentation de vitalité se traduira comme précédemment par des divisions fréquentes et successives. Mais comme chaque cellule ne possède qu'une quantité approximativement définie de potentiel énergétique, son cycle vital sera naturellement raccourci et elle pourra perdre sa fonction spécifique, en n'accomplissant plus son évolution habituelle.

Si, comme dans le cas d'inflammation chronique, d'ulcère, etc., des assauts longtemps répétés sont livrés, sans arrêt, aux mêmes cellules épidermiques ainsi qu'à leurs cellules filles, il est bien certain que l'influence prolongée de l'excitant finira par différencier des cellules pour en faire un nouveau type susceptible de garder héréditairement sa caractéristique, celle de se multiplier rapidement sans accomplir le même cycle vital que celui des cellules ancestrales. Une nouvelle race cellulaire (cellule épithélioma-teuse) s'est donc créée.

En principe, il suffit qu'une seule de ces cellules se différencie ainsi dans une région chroniquement enflammée, par exemple, pour produire un épithélioma. Mais il est compréhensible qu'en réalité, diverses cellules d'une semblable région, soumises aux mêmes actions irritantes, puissent en même temps évoluer vers la transformation cancéreuse. La figure 12 (pl. IV) montre une portion profonde d'un épithélioma pavimenteux stratifié typique dégénérant en un épithélioma atypique. Le nodule épithéliomateux atypique semble s'être différencié dans trois points voisins de la couche de Malpighi.

En résumé, les processus de l'inflammation, tels que nous venons de les détailler, nous ont donc bien conduit : 1° à une tumeur bénigne, réaction hyperplasique caractérisée par une prolifération des cellules gardant leur caractéristique anatomique et leur aboutissant physiologique; 2° à une tumeur maligne résultant de l'action irritative causée par l'apport ou le passage[1] longtemps répété des globules,

1. Le passage des leucocytes dans les formations cancéreuses est mentionné par divers auteurs. Ils attribuent aux globules des rôles divers

entraînant des troubles plus profonds que dans le cas précédent. A la suite de ces troubles apparaissent de nouvelles cellules qui perdent ou gardent seulement plus ou moins leur aspect et leur fonction, mais dont la propriété essentielle est la faculté qu'elles possèdent de pouvoir se diviser indéfiniment. Ainsi compris, le *cancer a donc bien pour origine une viciation du processus physiologique de régénération.*

L'hypothèse que nous émettons relativement à la pathogénèse des tumeurs bégnines et malignes présente sur toutes les théories proposées l'avantage d'expliquer la plupart des cas de tumeurs et de permettre d'interpréter un grand nombre de faits cliniques.

Si l'apport ou l'issue des globules blancs hors de l'épiderme permet de comprendre le développement des tumeurs de la peau, le même phénomène permet d'interpréter l'apparition d'autres tumeurs. Nous savons en effet que les globules peuvent traverser les muqueuses comme ils sont susceptibles de passer à travers les téguments; ils peuvent aussi s'accumuler, demeurer ou dégénérer au milieu des divers tissus et des organes, agissant sur toutes les cellules comme ils le font sur les cellules épidermiques.

Conformément à l'hypothèse que nous émettons, pour qu'une tumeur se produise, il faut donc un agent excitant. Comme nous le pensons, ce sont généralement, mais peut-être pas exclusivement, les globules chargés de produits d'éli-

sans cependant jamais mentionner leur fonction d'agents éliminateurs.

Ainsi Cohnheim (d'après Chantemesse et Podwyssotsky) croit que les leucocytes sont susceptibles de se transformer en cellules épithéliales.

Chantemesse et Podwyssotsky (1901) qui ont donné d'excellentes représentations (fig. 90, 91, 92 et 93 de leur traité) du passage des leucocytes au sein d'un cancer cutané croient que ces éléments auraient pour but la phagocytose de certaines cellules épithéliales dégénérées.

Ménétrier (1908) rapporte de même que « dans des cancers parfaitement aseptiques, on peut voir un grand nombre de leucocytes ». Ils seraient attirés là par du tissu nécrosé dans le but de le phagocyter. D'après le même auteur, certains épithéliomas kystiques montrent une couche épithéliale infiltrée par de nombreux leucocytes qui vont s'accumuler dans la cavité « dont le contenu dégénéré exerçait vraisemblablement sur eux une influence chimiotactique attractive ». Ce serait même d'ailleurs « un phénomène fréquemment constaté dans la plupart des cancers que la pénétration de leucocytes dans le protoplasma des cellules ».

mination qui jouent le rôle d'irritants. Une tumeur pourra donc être déterminée quand il y aura : 1° une hyperleucocytose ; 2° un endroit de moindre résistance par où les globules s'échapperont ou se localiseront.

Or, on sait précisément que chez les cancéreux il y a une hyperleucocytose, plus ou moins facilement perceptible mais quelquefois très intense (Alexandre (1887), Forgues (1907), Ménétrier (1908), Thomas (1910). De même il existe, chez ces malades, une vive réaction du tissu lymphoïde (Soupault et Labbé) [1].

Nous savons que l'hyperleucocytose exprime le fait de l'existence d'une grande quantité de produits à éliminer, comme il en existe toujours dans les cas d'intoxication ou d'infection. Nous comprenons donc que des cancers puissent se manifester à la suite d'ingestions longtemps répétées d'arsenic, comme dans les cas rapportés par Thomas. De même, il est facile d'expliquer ainsi que la syphilis, le diabète, la tuberculose, le rhumatisme chronique, etc., soient des affections prédisposantes au cancer [2].

Roger [3] a du reste aussi, depuis longtemps, fait remarquer qu'en ce qui concerne le cancer, « un grand nombre de ses manifestations cliniques relève d'une *intoxication de l'organisme* ».

De même, Ménétrier a exprimé une opinion analogue, car pour lui il existe dans le cancer, à côté « d'un trouble local par perversion des fonctions cellulaires » un « *état général imprécis* constitué vraisemblablement par des modifications organiques et fonctionnelles multiples et que l'on peut encore provisoirement qualifier de *dyscrasie cancéreuse* ».

Au début de l'apparition d'un cancer, le mauvais état général des malades n'a donc pas échappé aux cliniciens ;

1. D'après Thomas.

2. Dans les affections cancéreuses, on peut interpréter différemment l'hyperleucocytose. On peut, par exemple, penser qu'elle a pour but de contribuer à l'édification du tissu conjonctif de réaction ou même qu'elle est l'indice d'un transport de poisons résultant de l'activité des cellules cancéreuses. Mais on remarquera que l'hyperleucocytose se manifeste déjà dans les inflammations chroniques à la suite desquelles on constate si souvent l'apparition des tumeurs.

3. Bouchard (1895).

c'est cet état qu'ils ont appelé diathèse cancéreuse. Et ceux qui ne reconnaissent pas cette diathèse spéciale, attribuent communément le cancer à une diathèse banale, comme l'arthritisme, par exemple, c'est-à-dire toujours à une auto-intoxication permanente.

Quelles sont les causes d'intoxication susceptibles, dans certains cas, d'engendrer des cancers?

Elles sont naturellement nombreuses, très diverses et aussi peu connues que celles des diathèses. Avec Ménétrier, nous disons que *le cancer apparaît comme un aboutissant d'influences pathologiques multiples et non spécifiques.*

Notre manière de comprendre la pathogénie des néoplasmes nous permet d'interpréter les faits de cancer dits héréditaires. Nous savons, en effet, que les diathèses qui semblent, dans de très nombreux cas, être la cause première, sinon suffisante, de la détermination du cancer, se transmettent héréditairement. L'hérédité des cancers pourra donc être celle des diathèses.

Il est probable que la fréquence plus grande des affections cancéreuses chez les animaux domestiques que chez les animaux sauvages peut s'expliquer aussi par ce fait que précisément ces états d'auto-intoxication peu connus et rangés dans la catégorie des diathèses, sont plus fréquents chez les premiers que chez les seconds.

Si, dans certains cas, il n'existe pas d'hyperleucocytose marquée, la réaction néoplasique peut être engendrée, comme le sont quelquefois les autres lésions de la peau, par l'action des leucocytes en nombre normal n'ayant pas trouvé à se décharger des produits fixés, soit parce que les organes ouverts d'excrétion (foie, reins) sont lésés, soit parce que les néphrophagocytes sont plus rares ou déjà saturés des produits d'élimination. Or, ces diverses conditions se trouvent plus souvent réalisées chez les vieillards que chez les adultes et chez les adultes que chez les enfants. C'est ce qui nous permet d'expliquer que les néoplasmes sont beaucoup plus fréquents chez les premiers.

Lorsqu'une tumeur de la peau est à sa période de début, si elle est due à l'action de leucocytes, on comprend que si

l'on vient à créer, dans un autre endroit de l'organisme, une zone de moindre résistance, l'évolution ou la transformation des cellules épithéliales en cellules cancéreuses puisse être ralentie et même arrêtée, puisque le cours des leucocytes se trouvera dévié vers une nouvelle voie d'appel. C'est ainsi que nous expliquons le cas signalé par Collet (1905) dans son ouvrage classique de pathologie, d'un érysipèle amenant la régression d'un cancer. Roger a cité également des faits semblables de rétrocession de néoplasmes à la suite d'un érysipèle ou d'autres infections intercurrentes.

Il est probable que tous les cas de cancer ne sont pas dus, ou du moins uniquement, à l'action irritante des globules.

On sait, en effet, qu'un certain nombre d'auteurs font jouer, à des parasites très divers, un rôle actif dans l'étiologie des tumeurs [1]. Or, des parasites peuvent certainement agir comme irritants, soit par leur seule présence, soit par l'action de leurs produits de sécrétion, soit à la fois par leur présence et celle des leucocytes venant se charger des substances à éliminer.

Dans l'étiologie des tumeurs, d'autres auteurs signalent l'action des agents mécaniques, physiques et chimiques.

Chantemesse et Podwyssotsky (1905), entre autres, rapportent que les néoplasmes de la langue ou des joues se développent chez les malades dans des régions irritées par des dents cariées ou cassées, le cancer des lèvres chez les fumeurs apparaît là où l'action irritante de la fumée ou de la chaleur est la plus intense. De même, chez les animaux, on voit, chez les chevaux, le cancroïde des lèvres se former là où s'exerce la pression du mors, et chez le chat, on le voit survenir au museau dans des régions exposées à des

1. Citons, par exemple, Borrel (1906) qui a remarqué qu'on trouve souvent de petits Nématodes enkystés dans le tissu cancéreux du poumon des rats. Il signale aussi deux observations de ces rongeurs, l'un atteint d'une tumeur du foie, l'autre du sein, toutes deux contenant un Cysticerque de *Tænia crassicola*. Le même auteur (1908) a presque toujours trouvé, dans un certain nombre de jeunes cancers du système pilaire, les follicules pileux et les glandes sébacées envahies par des *Demodex*.

De même, Guiart (1910) signale, chez l'homme, l'existence de « véritables adénomes » du rectum produits par la présence d'œufs de *Schistosomum hæmatobium*.

morsures accidentelles. On a souvent insisté aussi sur le rôle des traumatismes comme facteurs déterminants d'une tumeur. Quelques auteurs disent même qu'ils sont susceptibles de « fixer la diathèse cancéreuse ».

Ménétrier rapporte que la chaleur agit chez les porteurs de brasiers pour produire des cancers de l'abdomen ou des cuisses. L'action cancérigène des rayons X est également bien connue et indiscutable.

Fischer (d'après Thomas) a démontré que l'injection sous-cutanée d'une solution huileuse de rouge écarlate ou de diverses autres substances chimiques engendrait, chez le Lapin, des formations épithéliomateuses.

Les divers agents irritants parasitaires, mécaniques, physiques ou chimiques, peuvent peut-être causer directement la modification cellulaire qui conduit au cancer; mais il est fort probable que ces agents n'agissent sur les téguments et sur les organes que pour déterminer l'endroit de moindre résistance, créant ainsi un lieu d'appel pour des leucocytes chargés de produits d'élimination plus ou moins toxiques.

Les autres causes de moindre résistance, malformations congénitales (nævi), cicatrices consécutives à des syphilides, à des lupus, à des brûlures, à des applications de vésicatoires, etc., et en général toutes les inflammations chroniques spontanées (leucoplasie, ulcères de jambes, fistules ostéomyélitiques, etc.) ou provoquées (sétons fermés ou ouverts, etc.) peuvent constituer aussi des endroits de moindre résistance et devenir par conséquent des lieux d'élection pour l'apparition de cancers.

Vu :
Nancy, le 17 février 1911.
Le Président de la thèse,
P. SPILLMANN.

Vu :
Nancy, le 18 février 1911.
Le Doyen de la Faculté,
GROSS.

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 20 février 1911.
Le Recteur de l'Académie,
CH. ADAM,
Correspondant de l'Institut.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1907. Achard (C.) et Weil (P.). — Le sang et les organes hématopoiétiques du Lapin après injection intra-veineuse de collargol (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXII, p. 93).
1887. Alexandre (G.). — De la leucocytose dans les cancers (*Thèse de Médecine, Paris*).
1903. Arnozan (X.). — Précis de Thérapeutique. T. I. *Paris*.
1900. Arnozan (X.) et Montel. — Rôle des leucocytes dans l'absorption des médicaments (*XIII^e Congrès international de médecine*, Paris, 1900, t. VI, p. 181).
1909. Beauchamp (P. de). — Les colorations vitales (*L'Année biologique*, 11^e année, 1906, p. 16).
1899. Besredka. — Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsenical soluble (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIII, p. 209).
1904. Bezançon (F.) et Labbé (M.). — Traité d'Hématologie. *Paris*.
1906. Borrel (A.). — Tumeurs cancéreuses et Helminthes. Communication de Roux (E.). (*Bulletin de l'Académie de Médecine. T. 1, p. 141*).
1908. Borrel (A.). — Acariens et cancers du système pilaire (*Comptes Rendus de la Société de Biologie, t. 65, p. 486*).
1895. Bouchard (C.). — Traité de Pathologie générale, T. 1. *Paris*.
1901. Bouchard (C.). — *Traité de pathologie générale*, t. I. Paris.
1900. Brocq (L.). — La Pratique Dermatologique. *Paris*.
1904. Brocq (L.). — Conception générale des dermatoses. *Paris*.
1911. Bruntz (L.) et Spillmann (L.). — Contribution à l'étude de la fonction éliminatrice des leucocytes (*Bulletin de la Société des Sciences de Nancy*, t. 12, p. 5).
1911. Bruntz (L.) et Spillmann (L.). — La coloration vitale des leucocytes doit avoir une signification physiologique (*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLII, p. 51).
1911. Bruntz (L.) et Spillmann (L.). — Sur la signification physiologique des réactions leucocytaires des infections et des intoxications (*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLII, p. 288).
1911. Bruntz (L.) et Spillmann (L.). — Les leucocytes éliminateurs dans les maladies infectieuses (Réunion biologique de Nancy, 14 mars).
1911. Bruntz (L.) et Spillmann (L.). — Sur l'origine des cancers de la peau (*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, t. CLII, p. 802).
1911. Bruntz (L.) et Spillmann (L.). — Sur le mécanisme de l'action thérapeutique des injections de métaux colloïdaux (*Réunion biologique de Nancy*, t. IX, p. 298).
1896. Bruyne (C. de). — Contribution à l'étude de la phagocytose (*Archives de Biologie, T. 14, p. 161*).
1899. Bulkley (D.). — Imperfect or deficient urinary excretion as observed in connection vith certain diseases of the skin (*Transactions of the American dermatological Association, p. 99*).
1900. Calvet (L.). — Contribution à l'histoire naturelle des Bryozoaires ectoproctes marins (*Thèse de sciences*, Montpellier).
1894. Cantacuzène (J.). — Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme, *Paris*.
1904. Carles (J.). — Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substances étrangères à l'organisme, Paris.
1902. Carles (J.). — Les abcès de fixation (*Thèse de médecine, Bordeaux*).
1906. Cernovodeanu (M^lle P.) et Henry (V.). — Action de l'argent colloïdal sur quelques microbes pathogènes (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LVIII, p. 122).

1881. Certes (A.). — Note sur un procédé de coloration des organismes microscopiques vivants (*Mémoires de la Société de Zoologie*, t. VI, p. 21).
1899. Chantemesse (A.). — Traité de médecine de Bouchard et Brissaud (2e édition, T. 2 p. 90).
1901. Chantemesse (A.) et Podwyssotsky (W.). — Les Processus généraux. T. I, *Paris*.
1907. Charrin (A.). — Étude expérimentale des propriétés thérapeutiques de l'argent colloïdal. Mécanisme de son action (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXII, p. 84).
1894. Chatenay (G.). — Les réactions leucocytaires vis-à-vis certaines toxines végétales et animales (*Thèse de médecine, Paris*).
1906. Chirié et Monnier-Vinard. — Étude expérimentale in vitro et in vivo de l'action de l'argent colloïdal électrique sur le pneumocoque (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LVIII, p. 673).
1905. Collet (F. J.). — Précis de Pathologie interne, T. 2. *Paris*.
1897. Colombini (P.). — Toxicité urinaire dans quelques dermatoses (*Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, fasc. 2 et 3, p. 230 et 314*).
1902. Courmont (J.) et Montagard (V.). — Les leucocytes. Monographie clinique (*L'Œuvre médico-chirurgicale*, Paris).
1897. Crédé (B.). — Silber als äusseres und inneres Antisepticum (*Archiv für klinische Chirurgie*, t. LV).
1896. Cuénot (L.). — Études physiologiques sur les Orthoptères (*Archives de Biologie*, t. XIV, p. 293).
1898. Cuénot (L.). — Études physiologiquss sur les Oligochètes (*Archives de Biologie*, t. XV, p. 79).
1901. Cuénot (L.). — Études physiologiques sur les Astéries (*Archives de zoologie expérimentale, T. 9, p. 233*).
1900. Darier (J.). — *In* Pratique Dermatologique. *Paris*.
1909. Darier (J.). — Précis de Dermatologie. *Paris*.
1898. Delezenne (C.). — Action leucolytique des agents anticoagulants du groupe de la peptone (*Archives de Physiologie*, t. X, p. 508).
1892. Durham (H. E.). — On wandering Cells in Echinoderms, etc., more especially with regard to excretory Fonctions (*Quarterly Journal of microscopical science*, t. XXXIII, p. 81).
1897. Duval (M.). — Precis d'Histologie. *Paris*.
1909. Feuillié (E.). — Leucopathies, métastases, albuminuries et ictères leucopathiques (*Thèse de médecine, Paris*).
1901. Fischel (A.). — Untersuchungen über vitale Färbung (*Anatomische Hefte*, t. XVI, p. 415).
1909. Fleig (C.). — Les eaux minérales, milieux vitaux. Paris.
1891. Fochier. — Thérapeutique des infections pyogènes généralisées (*Lyon médical, 23 août 1891*).
1906. Forgue (E.). — Précis de Pathologie externe, t. I, Paris.
1891. Gabritschewsky. — Mikroskopische Untersuchung über glycogene Reaction im Blut (*Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, t. XXVIII, p. 272).
1894. Galeotti (G.). — Ricerche sulla colorabilita delle cellule vivanti (*Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie*, t. II. p. 172).
1910. Grasset (J.). — Traité élémentaire de Physiopathologie clinique. T. I. *Paris*.
1911. Grasset (J.). — Traité élémentaire de Physiopathologie clinique, T. II. Paris.
1910. Guiart (J.). — Précis de Parasitologie. *Paris*.
1900. Hallopeau (H.) et Leredde (L.). — Traité pratique de Dermatologie. *Paris*.
1892. Harmer (F.). — On the nature of Excretary Processes in Marine Polyzoa (*Quaterly Journal of microscopical Science*, t. XXXIII, p. 123).

1894. Hertwig (O.). — La cellule et les tissus. Trad. Julin. *Paris.*
1890. Jacquet (L.). — Pathogénie de la lésion cutanée dans quelques dermatoses (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. I, p. 485).
1908. Kollmann (M.). — Recherches sur les leucocytes et le tissu lymphoïde des Invertébrés (*Thèse de Sciences*, Paris).
1902. Labbé (M.) et Lortat-Jacob (L.). — Rôle des leucocytes dans l'absorption de l'iode et des composés iodés (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LIV, p. 830).
1902. Lancelin (L.). — Morphinisme et infections. Rôle des leucocytes (*Thèse de Médecine*, Bordeaux).
1891. Leredde et Perrin. — Anatomie pathologique de la dermatose de Duhring (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. VI, p. 452).
1908. Lesné (E.) et Dreyfus (L.). — Influence de l'hyperthermie expérimentale sur la composition du sang (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXIV, p. 370).
1910. Levaditi (C.) et Mutermilch (St.). — Mécanisme de la phagocytose (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LXVIII, p. 1079).
1902. Lœper (M.). — La formule leucocytaire des infections et intoxications expérimentales et humaines (*Archives de parasitologie*, t. VI, p. 521).
1905. Loisel (G.). — Stérilité et alopécie chez les cobayes soumis à l'influence des poisons ovariens de grenouille (*Comptes Rendus Société de Biologie*, t. LVII, p. 463).
1901. Lombard (J.). — Contribution à l'étude physiologique des leucocytes (*Thèse de Médecine*, Paris).
1891. Massart (J.) et Bordet (Ch.). — Le chimiotaxisme des leucocytes (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. V, p. 417).
1908. Ménétrier (P.). — Cancer. 13e Fascicule du nouveau Traité de médecine et de thérapeutique. *Paris.*
1894. Metchnikoff (E.). — L'état actuel de la question de l'immunité (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. VIII, p. 706).
1905. Mracek (F.). — Atlas manuel des maladies de la peau. 2e édition française par le Dr Hudelo. *Paris.*
1904. Morat (J. P.) et Doyon (M.). — Traité de physiologie. Fonctions élémentaires. Paris.
1898. Munro (J.). — Note sur l'histopathologie du psoriasis (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. IX, p. 961).
1902. Netter. — Efficacité de l'argent colloïdal (collargol) dans le traitement des maladies infectieuses (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, t. XIX, p. 1088).
1907. Nogués (P.). — Guérison spontanée de la blennorragie au cours d'une pyrexie aiguë (*Annales des maladies des organes génito-urinaires*, t. XXV, p. 1288).
1908. Pellier (J.). — Modifications histologiques engendrées dans des altérations cutanées par une pyrexie intercurrente (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. IX, p. 433).
1880. Peremeschko. — Ueber die Theilung der thierischen Zellen (*Archiv f. mikroskopische Anatomie*, t. XVII, p. 168).
1904. Prenant (A.), Bouin (P.) et Maillard (M.). — Traité d'Histologie, t. I, *Paris.*
1911. Prenant (A.) et Bouin (P.). — Traité d'Histologie, t. II, *Paris.*
1904. Quinton (R.). — L'eau de mer, milieu organique. Paris.
1882. Raynaud (M.). — Article Révulsion. Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques. *Paris.*
1897. Renaut (J.). — Traité d'histologie pratique. T. 2, fasc. 1. *Paris.*
1907. Renaut (J.). — Les cellules connectives rhagiocrines du tissu conjonctif (*Archives d'anatomie microscopique*, t. IX, p. 491).
1908. Richaud (A.). — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. *Paris.*

1902. Sabouraud (R.). — Maladies du cuir chevelu. Les maladies séborrhéiques, séborrhée, acnés, calvitie. *Paris.*
1904. Sabouraud (R.). — Maladies du cuir chevelu. Les maladies desquamatives, pityriasis et alopécies pelliculaires. *Paris.*
1910. Sabouraud (R.). — Maladies du cuir chevelu. Les maladies cryptogamiques. Les Teignes. *Paris.*
1902. Sacquépée (E.). — Formules hémoleucocytaire de la scarlatine (*Archives de médecine expérimentale*, t. XIV, p. 105).
1902. Schmitt (J.). — Diagnostic et traitement des maladies infectieuses. Paris.
1909. Spillmann (L.) et Bruntz (L.). — Les néphrophagocytes des mammifères (*Comptes Rendus de l'Association des Anatomistes*, II[e] réunion, Nancy, p. 14).
1911. Spillmann (L.) et Bruntz (L.). — Sur le rôle éliminateur des leucocytes (*Comptes Rendus de l'Acad. des Sciences*, t. 152, p. 154).
1911. Spillmann (L.) et Bruntz (L.). — Sur les processus pathologiques aboutissant à la calvitie (*Comptes Rendus de l'Acad. des Sciences*, t. 152, p. 621).
1911. Spillmann (L.) et Bruntz (L.). — Le rôle des leucocytes éliminateurs dans la pathogénie des dermatoses (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 2 février).
1911. Spillmann (L.) et Bruntz (L.). — Sur les conséquences pathologiques de la viciation des phénomènes de transport leucocytaire (*Réunion biologique de Nancy*, 10 février).
1911. Spillmann (L.) et Bruntz (L.). — Sur l'excrétion artificielle des leucocytes éliminateurs (*Réunion biologique de Nancy*, 14 mars).
1898. Stassano (H.). — L'absorption du mercure par les leucocytes (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXXVII, p. 680).
1902. Stassano (H.) et Billon (F.). — Sur la diapédèse des leucocytes chargés de lécithine et sur l'absorption de la lécithine par l'endothélium vasculaire (*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 430).
1884. Stöhr (P.). — Ueber Mandeln und Balgdrüsen (*Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie*, t. XCVII, p. 211).
1910. Thomas. — Le Cancer. *Paris.*
1903. Verrotti (G.). — L'histo-pathogénie du psoriasis (*Annales de Dermatologie*, t. IV, p. 663).
1908. Vibert (C.). — Précis de Médecine légale, *Paris.*
1902. Vincent (H.). — Sur la leucolyse produite par l'hyperthermie expérimentale (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. LIV, p. 1085).
1898. Voinov (N.). — Recherches physiologiques sur l'appareil digestif et le tissu adipeux des larves des Odonates (*Bulletin de la Société des Sciences de Bucarest*, t. VII, p. 3).
1892. Werigo. — Les globules blancs comme protecteurs du sang (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. VI, p. 478).

EXPLICATION DES PLANCHES

Planche I

Fig. 1. — Globule blanc du sang de l'appareil circulatoire d'un Ver de terre ayant éliminé une solution de carmin ammoniacal. Le sang a été prélevé 30 heures après l'injection du réactif coloré et le globule a été dessiné vivant. Le carmin ammoniacal excrété se retrouve fixé sur des boules intracytoplasmiques. Gr. : 1 100.

Fig. 2. — Globules du sang de Limace grise, dessinés sur le frais, une heure environ après une injection de carmin ammoniacal. Le corps cellulaire des jeunes globules et des globules en voie d'évolution a fixé le réactif; au contraire, les globules adultes sont demeurés incolores. Gr. : 540.

b, globule éliminateur; *c*, globule adulte.

Fig. 3. — Globules du sang de Grillon, dessinés sur le frais, une heure environ après une injection de carmin ammoniacal. Comme précédemment, le corps cellulaire des jeunes globules et des globules en voie d'évolution a fixé le réactif. Les globules adultes chargés de granulations sont restés incolores. Gr. : 240.

b, globule éliminateur; *c*, globule adulte.

Fig. 4. — Globules du sang d'Écrevisse à laquelle on avait injecté une solution de carmin ammoniacal. Le sang a été prélevé cinq minutes après l'injection et examiné à l'état frais. Deux globules ont été dessinés vivants pour montrer : 1° un leucocyte en voie d'évolution dont les brides de cytoplasme qui séparent les boules du corps cellulaire sont colorées en rose grâce à la fixation du réactif injecté; 2° un globule adulte qui, n'ayant pas fixé le carmin ammoniacal, est resté incolore. G. : 940.

b, globule éliminateur; *c*, globule adulte.

Fig 5. — Sang frais de Grenouille, examiné quinze minutes après une injection intraveineuse d'une solution de carmin ammoniacal. Gr. : 600.

a, globule rouge; *b*, globule blanc mononucléaire ayant fixé le réactif coloré; *c*, globule blanc granuleux.

Fig. 6. — Sang de Lapin, examiné sur le frais. Le sang a été prélevé deux minutes après une injection intraveineuse de solution de carmin ammoniacal. Gr. : 1 000.

a, globule rouge; *b*, globule blanc polynucléaire ayant fixé le colorant: *c*, globule blanc à granulations.

Fig. 7. — Sang humain examiné *in vitro* à la température de 38°. Au sang avait été ajoutée une trace de solution de carmin ammoniacal. Gr. : 540.

a, globules rouges; *b*, globules blancs ayant fixé le réactif; *c*, globules blancs à granulations.

Fig. 8. — Extrémité d'un filament branchial (dessiné sur le frais) d'une Écrevisse, arraché dix minutes après avoir injecté, dans la cavité générale de ce Crustacé, quelques gouttes d'une solution de carmin ammoniacal. Gr. : 95 environ.

Par transparence, à travers l'épithélium des branchies, on aperçoit de nombreux globules sanguins dont la majorité (jeunes globules et globules en voie d'évolution) sont colorés en rose par le réactif fixé sur le corps cellulaire; *e*, cellules épidermiques vues de face; *g*, amas de leucocytes; *t*, lacunes sanguines: *n*, néphrocytes.

Fig. 9. — Sang prélevé dans le foie d'un Lapin auquel on avait injecté, dans la veine marginale d'une oreille, une solution de carmin ammoniacal. La prise du sang a été effectuée deux minutes après l'injection. Sur la préparation, les leucocytes ayant fixé le colorant se sont agglutinés et forment des plages roses au milieu des globules rouges. Gr. : 100.

a, globules rouges: *b*, globules blancs éliminateurs.

Planche II

Fig. 1. — *Scarlatine (phase d'érythème, 1er jour)*. Des leucocytes, sortis par diapédèse des capillaires dilatés, infiltrent le derme (1re phase de l'exocytose). L'épiderme est à peine modifié. La lésion érythémateuse est due à la dilatation des capillaires (1er temps de la diapédèse). Gr. : 80.

cc, couche cornée; *cg*, couche granuleuse; *cm*, couche muqueuse; *d*, derme; *l*, leucocytes; *v*, vaisseaux capillaires dilatés.

Fig. 2. — *Scarlatine (phase de desquamation, 1er jour)*. L'infiltration du derme semble légèrement accentuée. A la présence des leucocytes, l'épiderme a réagi par hyperplasie (portant sur toute la couche épidermique) et hyperfonctionnement (marqué par l'abondance des cellules à éléidine et l'épaisseur de la couche cornée). La couche cornée présente en certains points de la dyskératose. La desquamation résulte de l'hyperfonctionnement de l'épiderme dû à l'action des leucocytes infiltrant le derme. Ces leucocytes n'ont pu traverser l'épiderme (2e phase de l'exocytose) en raison de la résistance opposée par la réaction de ce tissu. Gr. : 80.

cc, couche cornée; *cd*, couche cornée présentant de la dyskératose; *cg*, couche granuleuse; *cm*, couche muqueuse; *d*, derme: *l*, leucocytes; *v*, vaisseaux dilatés.

Fig. 3. — *Favus du cuir chevelu (forme impétigineuse)*. La coupe passe par un follicule pileux renfermant un cheveu coupé obliquement. Le champignon parasite siège dans le cheveu et dans la croûte (cette formation s'est craquelée pendant l'exécution des coupes). Le dessin montre l'exocytose. La réaction épidermique due à l'action du parasite et au passage des leucocytes se traduit par de l'hyperplasie et de la dyskératose entraînant l'absence de couche cornée proprement dite. Une couche légère de parakératose recouvre l'épiderme et entre dans la formation des squames-croûtes. La lésion croûteuse est formée par évaporation du liquide séreux résultant de la leucolyse. Gr. : 80.

cm, couche muqueuse; *ch*, cheveux; *d*, derme; *f*, follicule pileux; *fm*, filaments mycéliens : *l*, leucocytes; *sc*, squame-croûte; *v*, capillaires sanguins.

Fig. 4. — *Gale folliculaire du chien*. La coupe passe dans l'axe d'un abcès, elle intéresse la partie supérieure d'une crypte et la partie inférieure de follicules renfermant les *Demodex*. Le dessin montre l'exocytose qui s'effectue par l'ouverture au dehors d'un abcès pyogène logé dans une crypte. La réaction épidermique est marquée par la formation de parakératose donnant des squames qui, imprégnées par le pus répandu à la surface des téguments, forment les squames-croûtes qui constituent la lésion clinique. Gr. : 80.

a, abcès; *cm*, couche muqueuse; *cy*, crypte; *d*, derme infiltré par de nombreux leucocytes; *de*, *Demodex* à divers états de développement; *f*, follicules pileux; *sc*, squame-croûte.

Planche III

Fig. 5. — *Érythème mercuriel miliaire*. La coupe montre, dans le derme, des capillaires sanguins légèrement dilatés, entourés d'un faible manchon leucocytaire; ces lésions dermiques sont les lésions classiques de l'érythème. A la présence des leucocytes dans le derme, l'épiderme a réagi par une faible hyperplasie et un léger hyperfonctionnement. Quelques leucocytes ont traversé l'épiderme et forment un abcès intra-épidermique destiné à être rejeté au dehors par le fonctionnement naturel de l'épiderme. Gr. : 80.

a, abcès leucocytaire; *cc*, couche cornée; *cm*, couche muqueuse; *d*, derme; *l*, leucocytes; *ma*, muscles arrecteurs; *v*, capillaires sanguins.

Fig. 6. — *Psoriasis*. Coupe d'une papule âgée. Le dessin montre l'exocytose et la constitution d'un abcès leucocytaire intra-épidermique. La réaction

épidermique est marquée par de l'hyperplasie et de l'hyperfonctionnement. La couche cornée renferme des abcès leucocytaires d'autant plus anciens qu'ils sont plus éloignés de la surface de l'épiderme. Il existe de la parakératose. La lésion papulo-squameuse est le résultat de l'exocytose. Gr. : 80.

a, abcès leucocytaire en voie de formation ou en voie d'expulsion ; *cc*, couche cornée ; *cd*, couche cornée formée par dyskératose ; *cg*, couche granuleuse ; *cm*, couche muqueuse ; *d*, derme ; *l*, leucocytes ; *v*, capillaires dilatés.

Fig. 7. — *Eczéma vésiculeux.* Cette coupe montre l'exocytose, la formation d'une vésicule, une vésicule constituée et le déversement à l'extérieur du liquide séro-albumineux contenu dans une vésicule. Le rasoir a entraîné loin des téguments une partie de la couche squameuse et croûteuse. A la présence des leucocytes dans le derme, l'épiderme a réagi par hyperplasie, papillomatose et hyperfonctionnement. A leur passage dans l'épiderme, les cellules lésées de la couche muqueuse présentent des phénomènes de dégénérescence séreuse.

cc, couche cornée : *cg*, couche granuleuse ; *cm*, couche muqueuse ; *d*, derme ; *l*, leucocytes ; *sc*, squames-croûtes ; *vc*, vésicule intra-épidermique constituée ou vésicule ouverte et encore en voie de formation.

Fig. 8. — *Dermatite polymorphe.* Coupe d'une lésion montrant une pustule intra-épidermique constituée. Les phénomènes d'exocytose sont marqués par l'infiltration leucocytaire dermique et épidermique. Dans l'épiderme, les leucocytes formant des globules de pus sont rassemblés dans la pustule, laquelle est sur le point de s'ouvrir à l'extérieur. La réaction épidermique est marquée par une légère hyperplasie.

cc, couche cornée ; *cg*, couche granuleuse ; *cm*, couche muqueuse ; *d*, derme ; *l*, leucocytes ; *p*, pustule ; *v*, capillaires.

Planche IV

Fig. 9. — Coupe médiane d'un jeune papillome de la peau de la cuisse. Cette tumeur bénigne est constituée par l'épiderme et le derme. Le derme renferme des vaisseaux sanguins dilatés, il est infiltré par des leucocytes qui s'organisent probablement sur place en tissu conjonctif, ce qui contribue en partie à accroître la tumeur. A la présence des leucocytes dans le derme, l'épiderme a réagi par hyperplasie et hyperfonctionnement (nombreuses cellules à éléidine). Cette réaction empêche l'exocytose d'être complète. Gr. : 64.

ep, couche muqueuse épidermique ; *c*, couche cornée ; *ce*, couche granuleuse ; *l*, leucocytes traversant l'épiderme en petit nombre ; *m*, cellule en voie de division indirecte ; *p*, large pédicule de la tumeur ; *tc*, tissu conjonctif ; *v*, vaisseaux dilatés.

Fig. 10. — Coupe d'un papillome de la région sourcilière montrant, en un point, un important passage de leucocytes à travers l'épiderme. Gr. : 90.

c, couche cornée ; *cg*, couche granuleuse ; *cm*, couche muqueuse ; *l*, leucocytes ; *tc*, tissu conjonctif ; *v*, vaisseaux dilatés.

Fig. 11. — Coupe d'un épithélioma typique de la région sourcilière montrant un amas de leucocytes infiltrant le derme et l'épiderme aminci. Le passage des leucocytes est sur le point de déterminer une ulcération. Gr. : 85.

c, couche cornée ; *cg*, couche granuleuse ; *cm*, couche muqueuse ; *f*, follicule pileux coupé tangentiellement ; *l*, leucocytes ; *tc*, tissu conjonctif.

Fig. 12. — Coupe d'un épithélioma pavimenteux stratifié de la région sourcilière, se transformant, dans certaines régions, en un épithélioma atypique. Gr. : 80.

c, couche basale dont une partie subit la modification épithéliomateuse signalée ; *ep*, épithélium pavimenteux stratifié ; *l*, leucocytes ; *ne*, nodule épithéliomateux ; *tc*, tissu conjonctif infiltré.

IMPRIMÉ

PAR

PHILIPPE RENOUARD

19, rue des Saints-Pères

PARIS

1

2

3

4

5

6

7

9

8

BERGER-LEVRAULT, NANCY

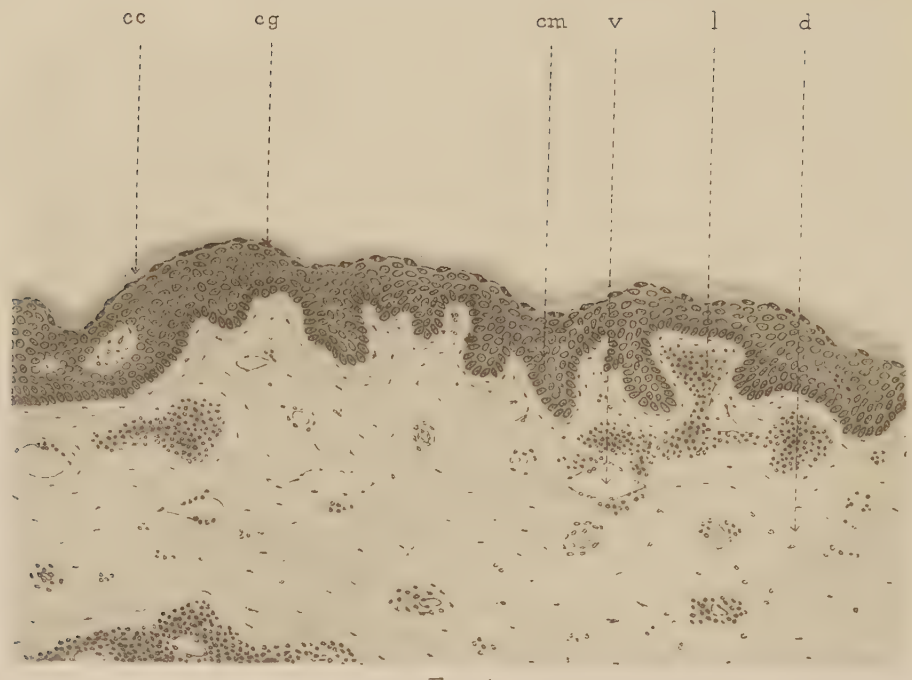

Fig. 1.

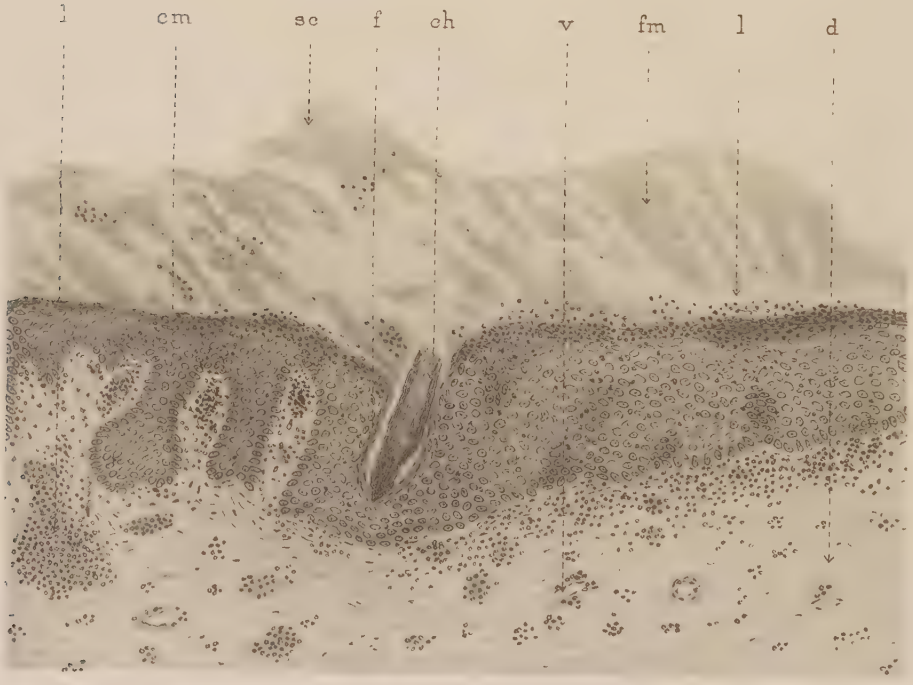

Fig. 3.

S. et B. del.

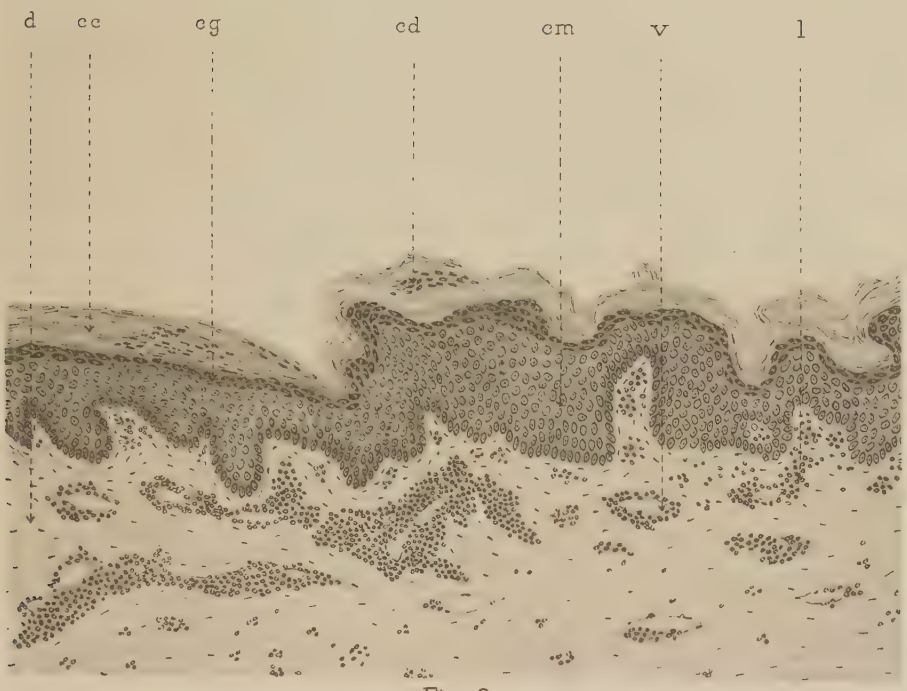

Fig. 2.

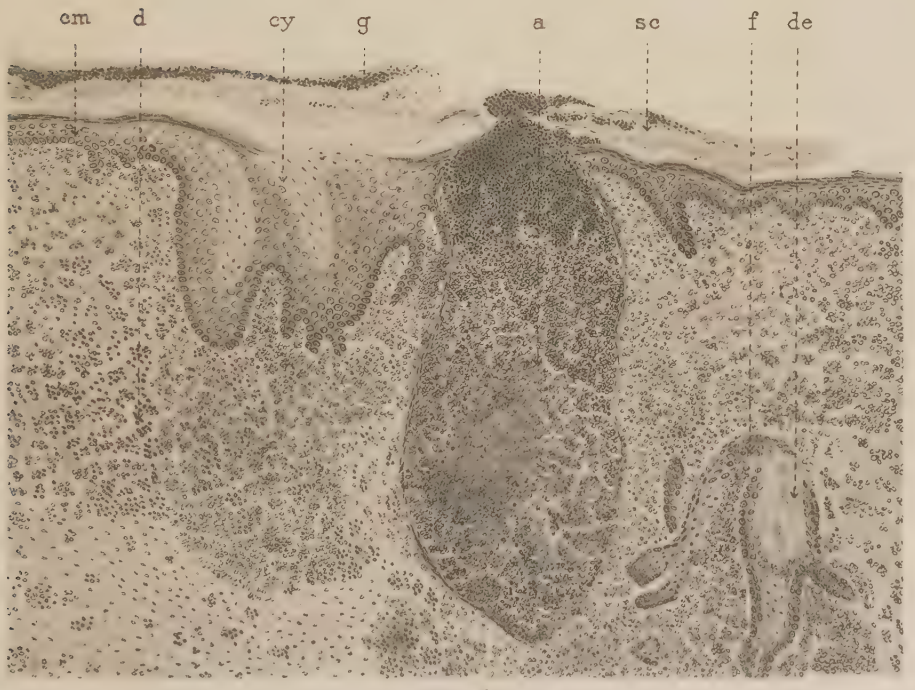

Fig. 4.

IMPRIMERIES RÉUNIES, NANCY

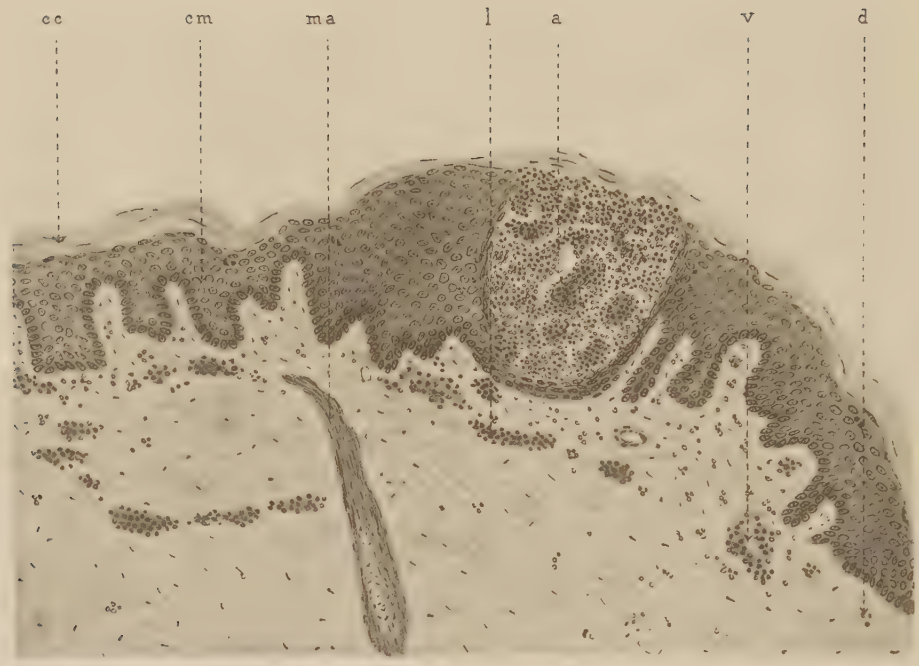

Fig. 5.

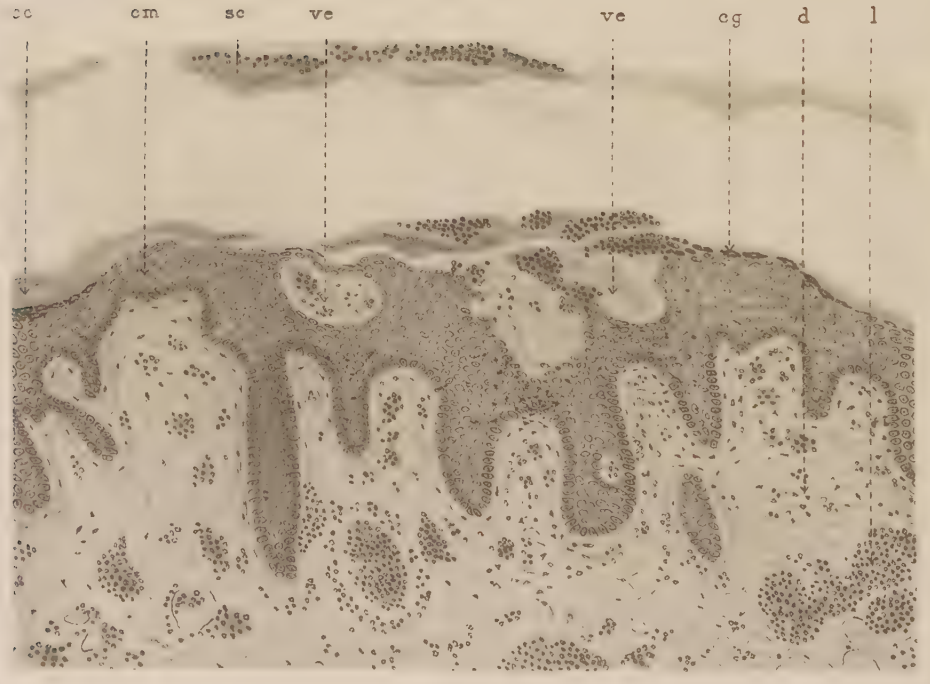

Fig. 7.

S. et B. del.

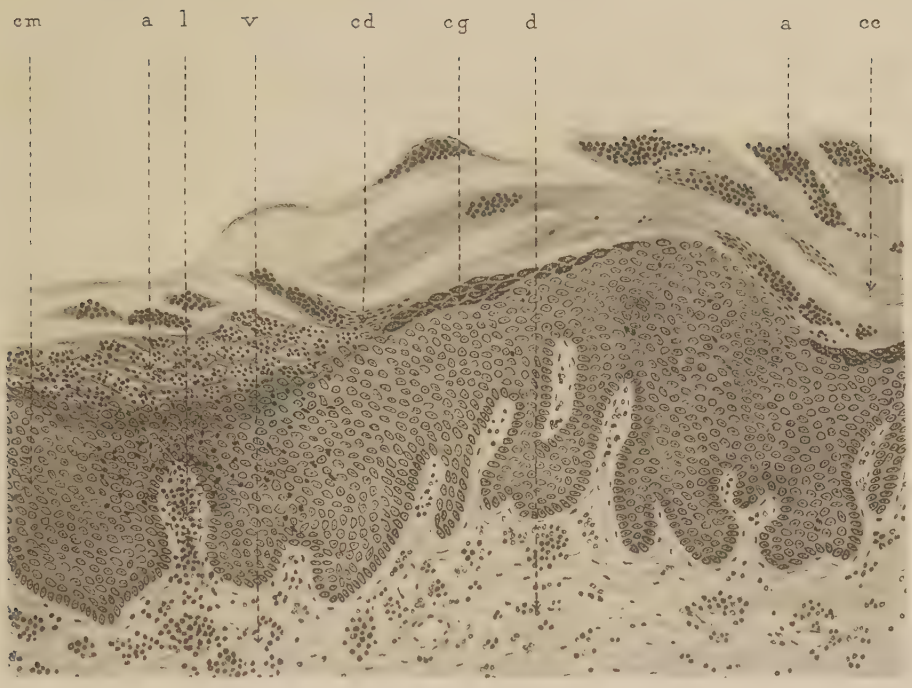

Fig. 6.

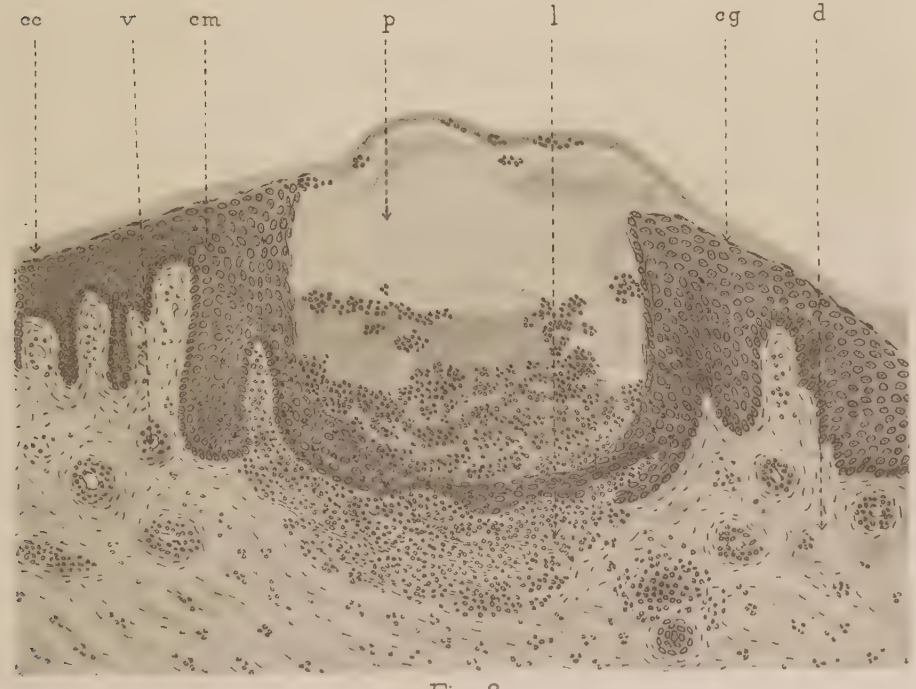

Fig. 8.

IMPRIMERIES RÉUNIES, NANCY

Fig. 9.

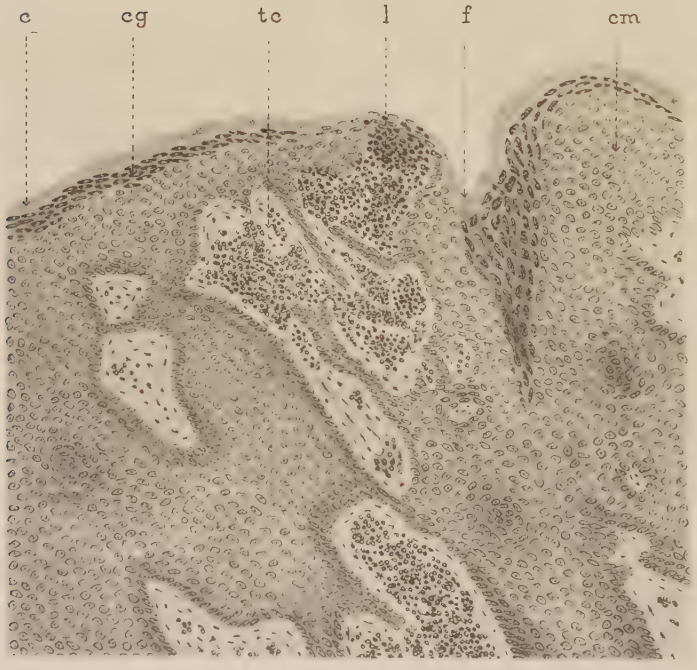

Fig. 11.

S. et B. del.

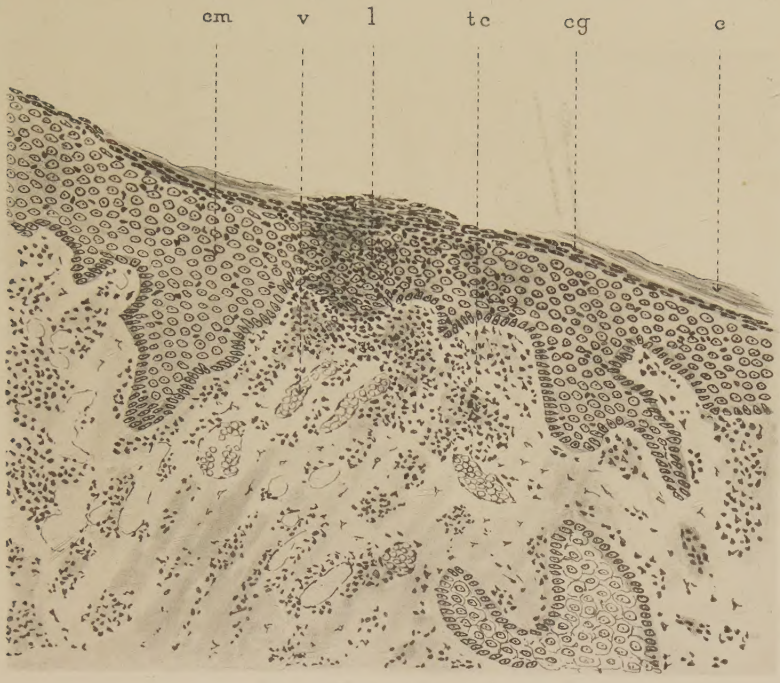

Fig. 10.

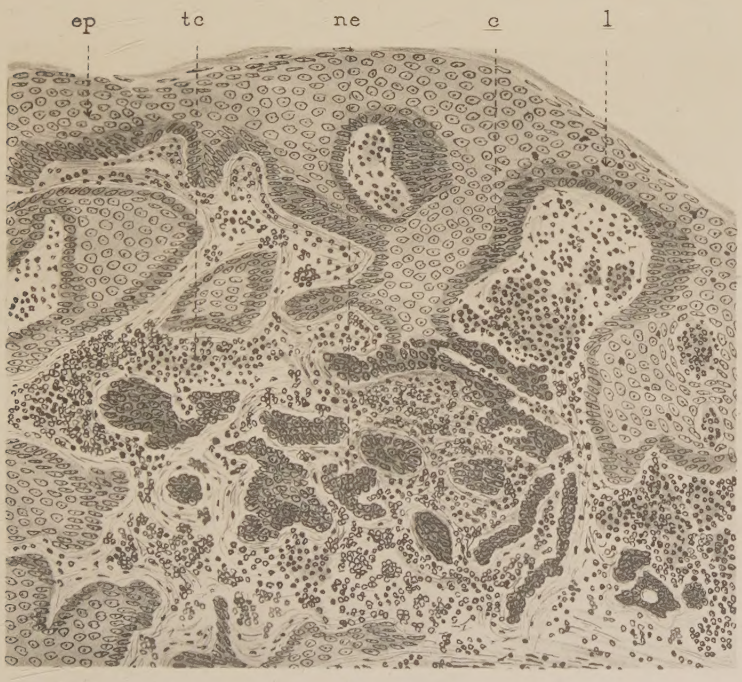

Fig. 12.

IMPRIMERIES RÉUNIES, NANCY